

**Ergebnisse der adjuvanten und neoadjuvanten
Strahlentherapie des Rektumkarzinoms in Jena
1993-1998
Eine retrospektive Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von
Andrea Kowalski-Wiedom
geboren am 14.05.1971
in Schmalkalden

Gutachter 1

Gutachter 2

Gutachter 3

Tag der öffentlichen Verteidigung:

.....

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
↑	höher klassifiziert (Progression)
↓	niedriger klassifiziert (Regression)
<	kleiner als, (weniger als)
>	größer als, (mehr als)
5-FU	5-Flurouracil
A(a)	Arterie(n)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologen
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APR	abdomino-perineale Rektumextirpation
ARDS	Adult respiratory distress syndrome = akute respiratorische Insuffizienz des Erwachsenen
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ARR	anteriore Rektumresektion
CI	Konfidenzintervall (Vertrauensbereich)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d	die (Tag)
DCC-Gen	deleted in colorectal cancer- Gen
DeGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
ED	Einzeldosis
ed./eds.	editiert
EORTC	European Organization for Research on Treatment of Cancer
et al.	et alii (und andere)
evtl.	eventuell
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
G	histopathologisches Grading
GD	Gesamtdosis
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Gy	Gray (Energiedosis, 1Gy=1J/kg)
h	Stunde
Hep	Hepar (Leber)
HNPCC	hereditary-non-polyposis-colorectal-carcinoma
Hrsg.	Herausgeber
i.v.	intravenös
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGF2	insulinlike growth factor 2
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
incl.	inklusive
is	in situ
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
L	Lymphgefäßinvasion
li.	links
LK	Lymphknoten
LOI	loss of imprinting
LWK	Lendenwirbelkörper
LYM	Lymphknoten (nicht regionär)
M	Fernmetastase
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MV	Megavolt
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRC	Medical Research Council Rectal Cancer Working Party
MRT	Magnetresonanztomographie
MTS	Fernmetastase
n	Patientenanzahl
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
NCI	National Cancer Institut
NIH	National Institute of Health

o.	oder
OP	Operation
os	Ossa (Knochen)
p	pathologisch
p	statistische Signifikanz
Pul	Pulmo (Lunge)
R	Residualtumor nach Behandlung
RChT	Radiochemotherapie
re.	rechts
Rez.	Rezidiv
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S.	Seite
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRCSG	Stockholm Rectal Cancer Study Group
SRCT	Swedisch Rectal Cancer Trail
T	Ausdehnung des Primärtumors
TD	Toleranzdosis
tgl.	täglich
therap.	therapeutisch
TME	total mesorectal excision
u.	und
UICC	International Union Against Cancer
USA	United States of America
V	Veneninvasion
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation
WK	Wirbelkörper
y	Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie (hier nach neoadjuvanter Radiochemotherapie)
z.B.	zum Beispiel

1	Zusammenfassung	4
2	Einleitung	7
2.1	Das Rektumkarzinom	7
2.2	Epidemiologie und Inzidenz	7
2.3	Ätiologie und Pathogenese	8
2.4	Vorsorge und Diagnostik	9
2.5	Histologische Einteilung	10
2.6	Klassifikation und Stadieneinteilung	11
2.7	Ausbreitung und Metastasierung	13
3	Fragestellung und Konzept der Arbeit	15
4	Grundlagen der Therapie des Rektumkarzinoms	16
4.1	Allgemeine Prinzipien	16
4.2	Operative Behandlung des Primärtumors	16
4.2.1	Kurative Behandlung	16
4.2.2	Notfallsituation	17
4.2.3	Endoskopisch-operatives Vorgehen	17
4.2.4	Palliative Situation	18
4.3	Strahlentherapie	18
4.3.1	Stellung der Strahlentherapie bei der Behandlung der Rektumkarzinoms	18
4.3.2	Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsplanung	19
4.3.3	Gesamtstrahlendosis und Fraktionierung	22
4.3.4	Zielvolumen	22
4.3.5	Präoperative Radiochemotherapie-Indikationen	23
4.3.6	Postoperative Radiochemotherapie	25
4.3.7	Akutnebenwirkungen und Spätnebenwirkungen	26
4.4	Chemotherapie	26
5	Patienten und Methoden	28
5.1	Grundlagen und Aufbau der Arbeit	28
5.1.1	Datenquellen und Datenerfassung	28
5.1.2	Datenverarbeitung und Statistik	30
5.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	31
5.2	Patientengut: Anzahl, Geschlechterverteilung und Altersstruktur	31
5.3	Tumordaten des untersuchten Patientengutes	34
5.3.1	Tumorlokalisation	34

5.3.2	Histologie und Grading	35
5.3.3	Blut- und Lymphbahninvasion des Tumors	35
5.3.4	Tumorausbreitung, Lymphknoten- und Fernmetastasen	36
5.3.5	Klinische Stadieneinteilung	37
5.3.6	Stadiengruppierung der neoadjuvant behandelten Patienten	39
5.4	Operative Therapie des untersuchten Patientengutes	41
5.4.1	Operationsort und Operationsmethoden	41
5.4.2	Resektionsstatus	42
5.5	Neoadjuvante Therapie des untersuchten Patientengutes	43
5.5.1	Strahlentherapie	43
5.5.2	Chemotherapie	44
5.5.3	Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Operation	44
5.6	Postoperative adjuvante Strahlentherapie des untersuchten Patientengutes	44
5.6.1	Strahlentherapie	46
5.6.2	Chemotherapie	47
6	Ergebnisse	48
6.1	Überlebensanalyse	48
6.1.1	Überlebensraten im Gesamtkrankengut	48
6.1.2	Überlebensraten in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen	48
6.1.3	Überlebensraten in den verschiedenen Krankheitsstadien	49
6.1.4	Tumorspezifisches und progressionsfreies Überleben	51
6.2	Rezidivanalyse	54
6.2.1	Lokalrezidivfreie Überlebensraten	54
6.2.2	Stadien- und therapieabhängige Rezidivanalyse	55
6.2.3	Charakteristik der Lokalrezidivpatienten	59
6.3	Frühnebenwirkungen	63
6.3.1	Blutbildveränderungen	63
6.3.2	Akute Hautreaktionen	64
6.3.3	Gastrointestinale Frühreaktionen	64
6.3.4	Frühreaktionen der Harnblase	65
6.3.5	Akute Allgemeinreaktion am Beispiel des Körpergewichtes	66
6.4	Postoperative Komplikationen der neoadjuvanten Patienten	66
6.5	Spätnebenwirkungen der Radio-/Radiochemotherapie	67
6.5.1	Spätnebenwirkungen am blutbildenden System und solide Zweittumoren	67

6.5.2	Spätreaktionen an der Haut im Bestrahlungsgebiet.....	67
6.5.3	Spätnebenwirkungen am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt	67
7	Diskussion	69
7.1	Methoden und Statistik.....	69
7.2	Überlebensraten.....	71
7.3	Lokalrezidivrate.....	73
7.4	Akute Nebenwirkungen und Spätfolgen	74
7.5	Todesursachen	80
7.6	Ausblick und Schlussfolgerungen	80
8	Literaturverzeichnis	82
9	Anhang	93

1 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom steht in Deutschland an zweiter Stelle der jährlichen Neuerkrankungen an Malignomen bei Frauen und an dritter Stelle bei Männern. Hinsichtlich der Mortalität nehmen die Kolon- und Rektumtumoren den zweiten Rang hinter dem Bronchialkarzinom beim Mann und dem Mammakarzinom bei der Frau ein.

Wichtigster Grundsatz bei der Behandlung des Rektumkarzinoms ist eine stadienangepasste und individualisierte Therapie unter Vermeidung von Über- oder Unterbehandlung. Dieser Vorsatz lässt sich am besten in einem Behandlungszentrum in unmittelbarer Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Pathologen, Strahlentherapeuten und Internisten realisieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Therapieergebnisse der Patienten mit einem Rektumkarzinom, die im Zeitraum von 1993-1998 eine Radio-/ Radiochemotherapie an der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhielten, retrospektiv zu erfassen und auszuwerten. Von besonderem Interesse waren die Überlebensraten, die akuten und späten Therapienebenwirkungen und das Erfassen aufgetretener Lokalrezidive und deren Lokalisation.

In die Analyse konnten Krankheitsverläufe von 116 Patienten eingeschlossen werden, von denen 41 eine neoadjuvante und 75 eine adjuvante postoperative Radio-/Radiochemotherapie erhielten. Es wurden alle relevanten zur Verfügung stehenden Informationen aus den Krankenakten erfasst. Zur Verlaufskontrolle im Hinblick auf Spätnebenwirkungen, dem Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen wurde ein Fragebogen an die weiterbehandelnden Ärzte versandt. Alle Daten wurden anonymisiert und mit dem Programm SPSS-Version 10.0 ausgewertet. Die univariate Methode nach Kaplan-Meier wurde zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten verwendet.

In der Gruppe der neoadjuvant Behandelten erhielten 40/41 Patienten eine Radiochemotherapie. Davon wurde bei 35 Fällen 5-FU 250mg/m² KOF in Kombination mit Leucovorin 20mg/m² KOF an den Tagen 1-5 und 8-12 appliziert. Zwei Patienten bekamen in der 1. und 5. Behandlungswoche eine kontinuierliche Infusion von 5-FU alleine über 4-5 Tage. Bei drei Patienten erfolgte ein frühzeitiger Abbruch der Chemotherapie wegen Unverträglichkeit. Die Bestrahlung erfolgte nach rechnergestützter Bestrahlungsplanung mit individuell kollimierten Feldern in 3-Feld-Boxtechnik mit jeweils 15MV Photonen. Eine hyperfraktioniert akzelerierte Therapie erhielten insgesamt 36 (88%) der neoadjuvant behandelten Patienten. Appliziert wurden bei 28 (68%) Patienten 2-mal 1,6Gy täglich, 5-mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 32Gy (in zwei Fällen wurden nur Dosen von 25,6 bzw. 27,2 Gy verabreicht). Eine hyperfraktioniert akzelerierte Radiatio mit der Applikation von 2-mal täglich 1,8Gy 5-mal pro

Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 36Gy bekamen 8 (20%) Patienten. Eine konventionelle Radiatio mit der Verabreichung von 1-mal täglich 1,8Gy 5-mal pro Woche bekamen 5 Patienten (12%). Einmal wurde eine Zielvolumendosis von 45Gy appliziert. Eine kleinvolumige Dosisaufsättigung auf 50,4Gy erfolgte 3-mal und auf 65Gy 1-mal (der Patient lehnte eine Chemotherapie ab). Die postoperative Behandlung erfolgte nach rechnergestützter Bestrahlungsplanung mit individuell kollimierten Feldern zu 76% in 3- bis 4-Felder Boxtechnik. Die verbleibenden 24% der Patienten wurden über ventrodorsale Gegenfelder bestrahlt, wobei der Boost meist über 3 bzw. 4 Felder verabreicht wurde. In 71 Fällen (96%) erfolgte eine Bestrahlung mit Photonen (15MV). Nur bei Geräteausfall wurde Telekobalt eingesetzt. Es wurden Einzeldosen von 1,8Gy/Referenzpunkt in 60 Fällen (80%) und von 2,0Gy/Referenzpunkt in 15 Fällen (20%) angewendet. Die Bestrahlung erfolgte 5-mal wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von durchschnittlich 50,7Gy (Minimum 45Gy (1%), Maximum 60Gy (1%)). Fünf- und achtzig Prozent der adjuvant behandelten Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Fünf-Fluorouracil wurde in 47 (63%) Fällen jeweils in der 1. und 5. Behandlungswoche über 4-5 Tage mittels Baxterpumpe als kontinuierliche Dauerinfusion appliziert. Elf Patienten (15%) erhielten über den gesamten Behandlungszeitraum 5-FU als Bolus 1-mal wöchentlich. Drei Patienten (4%) erhielten zusätzlich Interferon alfa-2a und bei 10 Patienten (13%) wurde 5-FU mit Ergamisol kombiniert.

Nach 3 Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit aller behandelten Patienten 63%. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkrankengut betrug schätzungsweise 55%. Dies entspricht einer 3-JÜLR von 56% der neoadjuvant und 65% der adjuvant behandelten Patienten. Die geschätzte 5-JÜLR ist für die neoadjuvant Behandelten 56% und für die adjuvant Therapierten 53%. Es ergibt sich für die beiden therapeutischen Vorgehensweisen im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,1704$). Im Therapiegruppenvergleich ist die 3-JÜLR für das UICC-Stadium II 66% vs. 70% (neoadjuvant vs. adjuvant) nicht signifikant verschieden. Im UICC-Stadium III mit 42% vs. 70% (neoadjuvant vs. adjuvant) ist der Unterschied zwar deutlicher, aber statistisch nicht signifikant ($p=0,56$). Im Beobachtungszeitraum entwickelten insgesamt 19 Patienten (16%) ein Lokalrezidiv. Dies entsprach 14/71 (20%) der adjuvant und 5/34 (15%) der neoadjuvant Therapierten. Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren ($p=0,73$). Im UICC-Stadium I trat kein und in Stadium IV traten 2 Lokalrezidive auf. Acht Patienten im Stadium II und 9 Patienten im Stadium III entwickelten ein Lokalrezidiv. Hinsichtlich des operativen Vorgehens (ARR vs. APR) bestand kein signifikanter Unterschied für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines

Lokalrezidivs. Präsakral waren 9/19 (47%) und am Beckenboden 5/19 (26%) der Lokalrezidive lokalisiert. Sie lagen alle im ehemaligen Bestrahlungsfeld. Vier von 19 Rezidiven (21%) befanden sich an der Anastomose. Diese Lokalisation war nur bei den adjuvant Behandelten zu beobachten. Ein Lokalrezidiv lag nicht im direkten Strahlenfeld. Eine synchrone Fernmetastasierung zum Lokalrezidiv hatten 4/5 neoadjuvante und 7/14 adjuvante Patienten. Insgesamt betraf eine hämatogene Metastasierung im Beobachtungszeitraum 38/116 Patienten (33%).

Die Rate an schwerwiegenden Therapiefrühnebenwirkungen war insgesamt gering und vergleichbar mit den Ergebnissen in der Literatur. Auffällig war die erhöhte postoperative Komplikationsrate in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten. Bei 7/41 (17%) Patienten war eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten, die eine erhöhte postoperative Mortalität nach sich zog. Mit dieser Methode wurden Patienten mit einem tiefsitzenden, großen Tumor im Rahmen einer Pilotserie (Ethikkommissionsvotum 421-09/99) behandelt. Eingeschlossen waren nur Patienten mit besonders hohem Rezidivrisiko.

Bei den Therapiespätnebenwirkungen standen die Enddarmstörungen im Vordergrund. Eine chronische Diarrhö trat bei 38% der neoadjuvant Behandelten und bei 4% der adjuvant Therapierten auf. Signifikant unterschied sich auch die Häufigkeit für das Auftreten einer chronischen Zystitis, wobei hier die adjuvant Therapierten stärker betroffen waren (1% vs. 10%). Darmstenosen unterschiedlichster klinischer Ausprägung entwickelten 10% der Patienten im Nachbeobachtungszeitraum. Insgesamt ist festzustellen, dass die erreichten Ergebnisse der Radio-/Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms, mit denen anderer Zentren vergleichbar sind. Allerdings darf man die statistischen Unterschiede hinsichtlich der Überlebensraten und dem Auftreten bestimmter Therapienebenwirkungen im Therapiegruppenvergleich nicht überbewerten, da hierfür die Patientenzahl zu gering und für einige Patienten die Nachbeobachtungszeit zu kurz war (median 58 Monate, 34-106). Ein Problem stellt die retrospektive Erfassung und Auswertung von Therapienebenwirkungen dar, dies sollte nach Möglichkeit immer prospektiv erfolgen, da der Informationsverlust hinsichtlich aufgetretener Ereignisse ansonsten zu groß erscheint.

2 Einleitung

2.1 Das Rektumkarzinom

Laut internationaler Übereinkunft spricht man von einem Rektumkarzinom, wenn bei Messung mit einem starren Rektoskop der untere Tumorrand maximal 16cm von der Anokutanlinie entfernt ist [Fielding et al., 1991]. Der Befund muss histologisch gesichert sein, entweder durch Biopsie, Exzision, Resektion oder Extirpation.

2.2 Epidemiologie und Inzidenz

Das kolorektale Karzinom ist diejenige bösartige Tumorerkrankung, welche in den vergangenen zwei Jahrzehnten den höchsten Anstieg der Inzidenz aufweist. Es steht in Deutschland an zweiter Stelle der jährlichen Neuerkrankungen an Malignomen bei den Frauen und an dritter Stelle bei den Männern. Bei der Mortalität nehmen die kolorektalen Tumoren den zweiten Rang hinter dem Bronchialkarzinom beim Mann und dem Mammakarzinom bei der Frau ein. Die deutschen Frauen haben im Vergleich mit den anderen EU-Ländern die höchste Erkrankungsrate für Darmtumoren. Ähnlich ist die Situation für die deutschen Männer. Nur in Österreich und Luxemburg wurden höhere Raten festgestellt. Im Jahr 1998 betrug der prozentuale Anteil der kolorektalen Tumoren in Deutschland bezogen auf die häufigsten Krebslokalisationen bei den Männern 16,1% (n=27.122) und bei den Frauen 16,7% (n=29.852) [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002]. Weltweit variiert die Inzidenzrate nach Daten verlässlicher Krebsregister zwischen 3,5 und 32,2 je 100.000 Einwohner [Izbicki et al., 1990]. In den hoch industrialisierten Ländern nimmt die Inzidenz für kolorektale Tumoren zu, nicht zuletzt auch weil aufgrund der medizinischen Versorgung die Menschen immer älter werden und ab dem 60. Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit, einen solchen Tumor zu entwickeln, signifikant höher ist. In Nationen mit sehr geringem sozioökonomischem Status, in denen die Bevölkerung unter Mangelernährung leidet, beträgt die Inzidenz lediglich ein Siebtel der Häufigkeit der Industrienationen [Staude, 1992]. In der Bundesrepublik Deutschland verstarben bezogen auf die krebssbedingten Sterbefälle 1998 12,6% (n=13.688) Männer und 15,4% (n=15.973) Frauen an einem kolorektalen Tumor [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002]. Alleine 1999 starben in Deutschland an einem Rektumkarzinom 4.455 Männer, davon 813 unter 60 Jahren und 4.333 Frauen, von welchen 468 das 60. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten [Statistisches Bundesamt, 1999].

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die sogenannten „Umweltfaktoren“ haben einen Anteil von 80-85% gegenüber den genetischen Komponenten mit 15-20% an der Karzinogenese. Vor allem in den Industrieländern sollen die Ernährungsgewohnheiten mit sehr faserarmer, protein- und fettreicher Nahrung hauptverantwortlich für die Entstehung sein [Izbicki et al., 1990; Gundermann, 1994]. Durch eine entsprechende Nahrungsumstellung auf eine ballast- und faserstoffreiche Kost mit einem vermehrten Verzehr von Obst- und Gemüseprodukten einerseits und einer Reduktion des Verzehrs von tierischen Proteinen und Fetten, sowie dem Meiden geräucherter Lebensmittel mit ihrer hohen Nitratbelastung andererseits, kann das Risiko an einem Dickdarmmalignom zu erkranken in etwa halbiert werden. Durch ausreichende körperliche Bewegung ließe sich das Risiko weiter senken [Burnstein, 1993; Izbicki et al., 1990]. Eine schlackenarme Kost bedingt eine verlängerte Darmpassagezeit und so eine verstärkte Bildung, Sekretion und Einwirkzeit von Kanzerogenen. Dabei wirken sekundäre Gallensäuren prokanzerogen. Bakterienstoffwechselprodukten soll in Verbindung mit Gallensalzen ebenso eine Bedeutung bei der Bildung karzinogener Substanzen zukommen [Gundermann, 1994; Wittekind und Tannapfel, 1995]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Cholecystektomie als prädisponierender Faktor bezüglich des Auftretens eines kolorektalen Karzinoms konnte in einzelnen Studien noch nicht nachgewiesen werden [Jorgenson und Rafaelsen, 1992; Goldbohm et al., 1993]. Als Folge der oben beschriebenen Bedingungen kommt es zu einer Hyperproliferation der Dickdarmschleimhaut als erster Schritt zur Karzinomentstehung. Der genaue Auslösemechanismus für die Entstehung der Adenome ist bisher nicht geklärt. Die Adenom-Karzinom-Sequenz, die als genetische Veränderung einer Tumorprogression zugrunde liegen soll, wurde molekulargenetisch teilweise gesichert. Bekannt ist bislang der Zusammenhang, dass für die Entstehung von Adenomen und Karzinomen in Adenomen stufenweise molekulargenetische Veränderungen vonstatten gehen, an deren Ende die Überexpression des p53-Proteins steht [Shirasawa et al., 1991; Esche, 1995]. Bei der Kolorektalkarzinogenese spielen noch andere Chromosomenveränderungen eine Rolle. Eine Deletion des Chromosom-5q, weiter eine Überexpression des K-ras-Onkogens durch Mutation des Chromosom-12p, sowie ein Allelverlust von Chromosom-17p und des DCC-Gens auf Chromosom 18q mit Tumorsuppressorinaktivierung und Überexpression des p53-Proteins wurden nachgewiesen [Fearon und Vogelstein, 1990; Petratsch et al., 1995].

Als Risiko mindernd, an einem kolorektalen Tumor zu erkranken, wird die ausreichende Zufuhr von Spurenelementen wie Kalzium und Selen sowie die Vitamine A, C, D und E angese-

hen. Hier steht vor allem die antioxidative Wirkung im Vordergrund [Burnstein, 1993; Wittekind und Tannapfel, 1995; Zimmermann et al., 1995].

Auch intensive körperliche Aktivität und ein normales Körpergewicht sollen eine protektive Wirkung haben [Giovannucci et al., 1995].

Für Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein 2- bis 15-mal erhöhtes relatives Risiko gegenüber der Normalbevölkerung, abhängig von Alter und Dauer der Erkrankung, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln [Berger et al., 1992; Ekbohm, 1995; Petritsch und Kreis, 1992; Schneider und Stolte, 1993]. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind aber nur für 5% der kolorektalen Karzinome als Ursache anzusehen. Bei der Colitis ulcerosa ist erst ab einem Bestehen von circa 10 Jahren, vor allem bei einem Alter ab 40 Jahren, das Karzinomrisiko signifikant erhöht [Ekbohm, 1995]. Beim Morbus Crohn steigt nach langer Latenzzeit das Krebsrisiko und ist dann circa 20% höher als für gleichaltrige Gesunde. Rektumkarzinome manifestieren sich dann bevorzugt in Fisteln [Karavias, 1994].

Genetische Veränderungen, die mit einer erhöhten Inzidenz für kolorektale Tumoren einhergehen konnten molekularbiologisch nachgewiesen werden. Bei einem Allelverlust des Chromosomes-5 (5q21-q22), dem FAP-Lokus, tritt beispielsweise die familiäre adenomatöse Polyposis auf. Diese Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und 50% der Erkrankten entwickeln bis zum 37. Lebensjahr und 100% bis zum 55. Lebensjahr ein Kolonkarzinom. Es existieren noch weitere hereditär bedingte Polyposis-Syndrome, wie das Gardner-Syndrom mit Desmoiden, Fibromen, Osteomen und Epidermoidzysten, das Turcot-Syndrom (Gliome, Schilddrüsenkarzinome) und das Peutz-Jeghers-Syndrom (Hautveränderungen und Gonadentumoren). In einigen Familien mit erhöhtem Karzinomrisiko werden keine Polypen nachgewiesen. Man spricht dann vom Lynch-Syndrom, bezeichnet auch als hereditäres Non-Polyposis-Cancer-Syndrom (HNPCC) [Lynch et al., 1985; Wittekind und Tannapfel, 1995].

2.4 Vorsorge und Diagnostik

Das primäre Stadium der Erkrankung, der Umfang und die Qualität der chirurgischen Intervention tragen entscheidend zur Prognose und der Überlebenszeit der Patienten mit einem kolorektalen Tumor bei. Daher ergeben sich als dringlichste Ziele eine möglichst frühzeitige Entdeckung des Malignoms und dessen Vorstufen, sowie eine adäquate Aufklärung der Bevölkerung zur Krebsprävention und der Notwendigkeit zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen. Als Screeningmethode ist die Koloskopie anerkannt und wird auch von den Krankenkassen bezahlt. In der Praxis findet der Hämo occulttest trotz bekannter Einschränkungen (siehe unten) als erstes grobes Raster zum Aufspüren von enteralen Läsionen Anwendung.

Die Sensitivität des Testes beträgt in etwa 50-60% und die Spezifität zur Identifikation von Adenomen und Karzinomen zusammen wird mit circa 80% angegeben. Mandel et al. beschrieben in einer Studie mit einem jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl, dass sich die über 13 Jahre ermittelte kumulative Mortalitätsrate des kolorektalen Karzinoms um 33% reduzieren ließ [Gericke, 1992; Mandel et al., 1993; Petrasch et al., 1995].

Jedoch traten bei bis zu 41% der negativen Testergebnisse neoplastische Veränderungen in Form von Adenomen oder Karzinomen auf. Auch kommt es oft zu falsch positiven Resultaten bedingt durch diätetische Fehler im Untersuchungszeitraum. Trotzdem ist die jährliche Durchführung eines Testes auf okkultes fäkales Blut bei allen asymptomatischen Personen ab dem 50. Lebensjahr zu empfehlen. Eine Mortalitätssenkung von 23% für das kolorektale Karzinom bei regelmäßiger Testdurchführung wurde in einer Metaanalyse aller bisher durchgeführten Studien nachgewiesen [Towler et al., 1998]. Bei einem positiven Testergebnis ist die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms erforderlich. Zuvor sollte eine digitale Untersuchung des Rektums erfolgen und mittels Proktoskopie nach einem Anal- oder distalem Rektumkarzinom gefahndet werden. Geforscht wird derzeit noch an einem Stuhltest, der das K-Ras-Onkogen bestimmen soll [Villa et al., 1996]. Derzeit befindet sich noch ein spezifischer Gentest in der Entwicklung, der ein sogenanntes Loss of Imprinting (LOI) für das Gen des IGF 2 (insuline like growth factor) nachweist. Ein LOI wurde bisher nur für bestimmte hereditäre Formen des Kolonkarzinoms nachgewiesen. Cui und Kollegen fanden jetzt auch ein LOI bei sporadisch auftretenden kolorektalen Tumoren. Das LOI kommt durch den Verlust einer Methylgruppe an einer bestimmten Stelle des IGF 2-Gens zustande. Für die Zukunft erhofft man sich auch die Entwicklung neuer Medikamente, die dieses Gen wieder reparieren [Cui et al., 2003].

2.5 Histologische Einteilung

Zu 85-90% handelt es sich um Adenokarzinome. Eine Sonderform bildet das muzinöse Adenokarzinom, welches weitere 5-10% ausmacht. Es tritt häufiger bei Patienten unter 30 Jahren auf und hat eine schlechtere Prognose. Als Sonderformen gelten Plattenepithel-, adenosquamos, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome, sowie Karzinoide. Deren Häufigkeit wird mit unter einem Prozent angegeben.

1925 teilte Broders die Adenokarzinome erstmals nach ihrem Differenzierungsgrad in drei Gruppen ein: Grad 1- die am höchsten ausdifferenzierte Form mit gut ausgebildeten Tubuli und wenig Mitosen und Polymorphie. Grad 2- mäßig differenziert. Grad 3- schlecht differenziert mit kaum ausgebildeten Drüsenformationen und zahlreichen Mitosen. Heute findet man

in einschlägiger Literatur noch Grad X- der Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden und Grad 4- für ein undifferenziertes Karzinom [Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage, 2002].

2.6 Klassifikation und Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung wird neben der in Europa als Standard benutzten TNM-Klassifikation (UICC 2002) die in der angloamerikanischen Literatur (z.B. AJCC 2002) manchmal noch verwendete postoperative Einteilung nach Dukes (1938) sowie nach Astler und Coller (1954) herangezogen. Weiterhin gibt es noch eine klinische Einteilung des Rektumkarzinoms nach Mason. Basierend auf neuen Daten zur Prognose und neuen Methoden zur Bestimmung der Prognose ergaben und ergeben sich immer wieder Veränderungen und Modifikationen in der TNM-Klassifikation. Beim Rektumkarzinom betraf dies vor allem die Klassifikation des Lymphknotenbefalls. Es gibt zwar immer nur eine gültige TNM-Klassifikation, meist ist aber nicht bekannt welche Auflage in der Praxis tatsächlich verwendet wird oder wurde. Der LK-Befall wurde in N0-3 eingeteilt (heute nur noch in N0-2). N0 sollte nur diagnostiziert werden, bei mindestens 12 untersuchten regionären Lymphknoten und Tumorzellfreiheit. In der 6. überarbeiteten Auflage der TNM- Klassifikation, die 2002 im Springer-Verlag erschien, wird nun auch legitimiert N0 zu klassifizieren, wenn weniger als 12 Lymphknoten entfernt wurden. Die entfernten Lymphknoten müssen alle in der histologischen Untersuchung unauffällig sein. Als regionäre Lymphknoten werden alle Lymphknoten bezeichnet, die sich distal der Abzweigung der Arteria mesenterica inferior befinden. Die Lymphknoten an einem benannten Gefäßhauptstamm gelten als paravasale Lymphknoten im Sinne eines N3-Lymphknotenbefalls (UICC 1992).

Als juxta-regionäre Lymphknoten bezeichnet man noch darüber hinausreichende Lymphknoten, z. B. paraaortal. Diese Befunde gelten definitionsgemäß als Fernmetastasen (M1 LYM). In Tabelle 1 ist die TNM- Klassifikation veranschaulicht, welche in dieser Arbeit angewendet wurde. Eine kurze Übersicht fakultativer Deskriptoren, wie die Lymph- und Blutbahninvasion, veranschaulicht Tabelle 2.

Tabelle 1: (p)TNM-Klassifikation der UICC 1992 für kolorektale Tumoren [TNM Klassifikation maligner Tumoren, 4.Auflage, 2. Revision 1992]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (Basalmembran intakt)
T1	Tumor infiltriert Mukosa/Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert viszerale Peritoneum oder mit direkter Ausbreitung in andere Organe oder Strukturen

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastasen in 1-3 perikolischen bzw. perirektalen LK
N2	Metastasen in 4 oder mehr perikolischen bzw. perirektalen LK
N3	Metastasen in LK entlang eines größeren benannten Blutgefäßes (Aa. ileocolica, colica dextra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis superior) = Befall zentraler LK

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Fakultative pathologische Deskriptoren zur Krankheitsausbreitung [TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5.Auflage 1997]

LX	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

VX	Veneninvasion
V0	Keine Veneninvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion

Tabelle 3 zeigt die Stadieneinteilung der UICC nach der (p)TNM-Klassifikation in Zuordnung der entsprechenden Dukes-Stadien.

Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung für kolorektale Tumoren und die entsprechende modifizierte Klassifikation nach Dukes [TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 4.Auflage, 2.Revision 1992]

UICC-Stadium	pTNM	pN	M	Dukes
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1, 2	N0	M0	Dukes A
Stadium II	T3, 4	N0	M0	Dukes B
Stadium III	jedes T	N 1, 2, 3	M0	Dukes C
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	Dukes D

2.7 Ausbreitung und Metastasierung

Circa 40% der kolorektalen Tumoren sind distal der peritonealen Umschlagfalte im Rektum lokalisiert. 60% liegen im Kolon. In den letzten Jahren ist eine Verlagerung aus dem Rektosigmoid, wo zwei Drittel aller Tumoren lokalisiert sind, in höher gelegene Abschnitte zu beobachten. Kolorektale Tumoren können, bei meist begrenztem Längenwachstum, kontinuierlich das umgebende Fett und Bindegewebe bis in benachbarte Organe oder Strukturen infiltrieren. Besonders das Rektumkarzinom neigt aufgrund des Lymphgefäßreichtums des umgebenden Bindegewebes im Gegensatz zum Kolonkarzinom vermehrt zu Lokalrezidiven. Als ein wahrscheinlicher prognostischer Faktor bei kolorektalen Tumoren ist eine Lymphgefäßinvasion anzusehen [Hermanek, 1997]. Die abführenden Lymphwege beginnen als Geflecht in der Lamina propria, folgen den Blutkapillaren in der Submukosa, verlaufen dann radiär durch

die Muskularis. Hier fließen sie mit den intramuskulären und subserösen Lymphgeflechten zusammen und drainieren in die subserösen Lymphknoten. Oder die Drainage erfolgt entlang dem Mesenterium in die Lymphknoten am Abgang der großen Arterien. Die lymphogene Metastasierung erfolgt höhenabhängig früh in die regionalen Lymphknoten (Abbildung 1). Im oberen Rektumdrittel nach kranial (entlang der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior), im mittleren Drittel nach kranial und lateral (in die Becken-Lymphknoten), und im unteren Drittel nach kranial, lateral und inguinal.

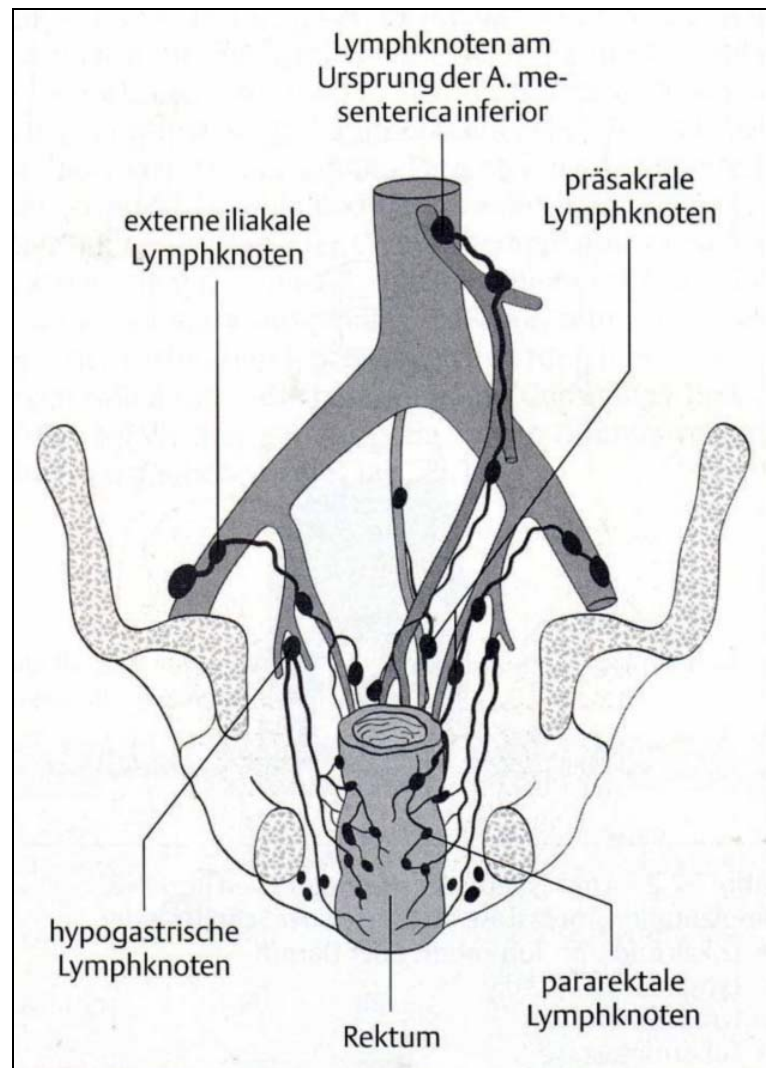


Abbildung 1: Lymphabstromgebiet des Rektumkarzinoms [nach Gunderson und Mitarbeitern (1985) aus Bestrahlungsplanung Sack und Thesen 1998]

Die hämatogene Metastasierung erfolgt erst spät über die Pfortader in die Leber. Tief sitzende Rektumkarzinome metastasieren direkt über die Vena cava in die Lunge.

3 Fragestellung und Konzept der Arbeit

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Therapieergebnisse der Patienten mit einem Rektumkarzinom, die im Zeitraum von 1993-1998 eine Radio-/ Radiochemotherapie an der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhielten, zu erfassen und auszuwerten.

Von besonderem Interesse waren dabei: **1. die Überlebensraten**

2. die Rezidiv- und Metastasierungsrate

3. die Akut- und Spättoxizitäten

unter Beachtung prognoserelevanter Parameter und des therapeutischen Vorgehens.

Soweit möglich sollen die Ergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Zentren sowie der internationalen Literatur für Schlussfolgerungen hinsichtlich der Therapiekonzepte des Rektumkarzinoms herangezogen werden. Auf diese Weise kann ein Beitrag zur Qualitätssicherung geleistet werden. Wie alle anderen onkologischen Disziplinen ist auch der Radioonkologe verpflichtet, sich über den klinischen Verlauf der von ihm behandelten Patienten zu informieren.

4 Grundlagen der Therapie des Rektumkarzinoms

4.1 Allgemeine Prinzipien

Die primäre Therapiestrategie richtet sich in erster Linie nach der Lokalisation und der Ausdehnung des Primärtumors sowie dem Vorhandensein, der Lokalisation und dem Ausmaß von Metastasen.

4.2 Operative Behandlung des Primärtumors

4.2.1 Kurative Behandlung

Eine kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt in der Regel durch Resektion des tumortragenden Rektums im Gesunden sowie En-bloc-Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes, der sogenannten Radikalen Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom [Fielding et al., 1991]. Bei Einhaltung der Kriterien der onkologischen Chirurgie sind in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung, Tumorgröße und anderen Faktoren die anteriore Rektumresektion und die abdomino-perineale Rektumextirpation, sowie die abdomino-perianale (intersphinkteräre) Rektumresektion als gleichwertige Methoden anzusehen. Rektumkarzinome im oberen und mittleren Rektumdrittel werden durch kontinenzerhaltende anteriore bzw. tiefe anteriore Rektumresektion behandelt. Das Mesorektum muss in den anatomischen Trennschichten konsequent mit entfernt werden (bis auf die Sakralfaszie), um die Rate an Lokalrezidiven langfristig zu senken. In den oberen zwei Dritteln ist es bei einem ausreichenden Sicherheitsabstand (5cm) *lege artis*, das Mesorektum auf der Höhe der Resektionsgrenze zu durchtrennen, da hier das Lymphsystem nur nach kranial drainiert. Bei der tiefen anterioren Resektion ist das Mesorektum komplett bis zur Puborektalschlinge zu entfernen, da der Nachweis von distalen Mesorektummetastasen mit einer ungünstigen Prognose einhergeht [Mac Farlane et al., 1993; Heald und Goligher, 1994; Enker et al., 1995; Schumpe-lick und Braun, 1996]. Die operative Entfernung des Rektumkarzinoms aus dem unteren Rektumdrittel wird stadiengerecht durchgeführt. Ist der Tumor im klinischen Stadium I, uT1, uN0, G1-2, und nicht größer als 3cm sowie mit dem Finger gut erreichbar, spricht man von einem „low-risk“-Karzinom. Dies kann durch lokale Vollwandresektion perianal, minimal-invasiv reseziert werden [Bueß et al., 1996]. „High-risk“-uT1 Tumoren und uT2/3-Tumoren, die mindestens 3cm von der Puborektalschleife entfernt sind, können je nach anatomischen Gegebenheiten durch tiefe anteriore Rektumresektion oder durch das Anwenden von Analanastomosen entfernt werden. Bei uT2-Tumoren mit einem Puborektalschleifenabstand von weniger als 3cm und guter Sphinkterfunktion kann eine intersphinkteräre Resektion durchge-

führt werden. Bei diesen tiefen Anastomosen scheint sich die Anlage eines Kolon-Pouches zu bewähren. Handelt es sich um uT3/4 Tumoren, die maximal 1cm über der Puborektalschleife liegen oder darunter oder um Karzinome, die den Muskel infiltrieren, wird eine abdomino-perineale Rektumextirpation durchgeführt. Die kontinenzerhaltenden Verfahren sind, wenn möglich, zu bevorzugen [Junginger, 1994; Enker, 1996]. In fast allen Zentren hat sich die Maschinennaht in der Anastomosentechnik durchgesetzt. Weiterhin von Hand werden die Analanastomosen mit Einzelknopfnähten hergestellt. Bei Patienten sowohl mit vorangegangener neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie, als auch bei technisch schwieriger tiefer Anastomose ist die Anlage einer protektiven Kolo- oder Ileostomie sinnvoll. Im Stadium des klinischen Experiments befindet sich die dynamische Gracilisplastik, welche eine Wiederherstellung der Kontinenz nach abdomino-perinealer Rektumextirpation ermöglichen soll.

4.2.2 Notfallsituation

In Notfallsituationen bei stenosierendem Karzinom mit Ileus-/Subileussyndromatik wird zunächst versucht, den Ileus zu beherrschen und die präoperative Ausgangssituation zu verbessern. Die Dekompression des Darmes durch Magensonde und Nulldiät, gegebenenfalls durch Einläufe und endoskopische Absaugung, steht im Vordergrund. Der Wasser- und Elektrolythaushalt wird durch Infusionen ausgeglichen. Abhängig vom Zustand des Patienten bestehen folgende Möglichkeiten: -primäre Resektion und Anastomosierung nach intraoperativer Darmspülung über einen ins Zökum eingeführten Ballonkatheter, - Diskontinuitätsresektion zur Dekompression (nach Hartmann) mit proximaler Darmausleitung und distalem Blindverschluss oder eine Zökostomie zur Dekompression als Notfalleingriff, gefolgt von Diagnostik und Resektion.

4.2.3 Endoskopisch-operatives Vorgehen

Auf endoskopischem Weg lassen sich Adenome mit schweren Dysplasien und invasive Adenokarzinome von guter bis mäßiger Differenzierung, die keine Gefäßeinbrüche von Tumorzellen haben und mindestens 1-2mm im gesunden Gewebe abgetragen werden, kurativ entfernen. Ein Anteil von 2,5% aller abgetragenen Kolon- und Rektumpolypen weist ein invasives Adenokarzinom und 5% eine schwere Dysplasie im Sinne eines Carcinoma in situ auf. Die Gesamtquote der Entartung bei villösen Adenomen mit einem Durchmesser über 3cm erreicht 35-50% [Winawer et al., 1990]. Eine chirurgische Nachresektion wird dann erforderlich, wenn prognostisch ungünstige Faktoren vorliegen, wie zum Beispiel geringe Differenzierung (G3, G4), Invasion der Muscularis propria (pT2), ein Siegelringkarzinom, nachweisbare Lymphgefäßeinbrüche oder aber keine sichere Abtragung im Gesunden [Bueß et al., 1984].

4.2.4 Palliative Situation

Wegen ausgedehnter Metastasierung, schlechtem Allgemeinzustand oder lokaler Inoperabilität ist bei 5-15% der Patienten eine kurative Operation nicht möglich. Es sollte trotzdem versucht werden, den Tumor vollständig zu resektieren, um Tumorkomplikationen wie Blutungen, Tumorzerfall, Perforationen oder einem Darmverschluss vorzubeugen. Die Resektion knapp im Gesunden kann ausreichend sein. Eine weitere Option bietet eine primäre präoperative Radiochemotherapie, um die Tumormasse zu verkleinern und so eine Operation zu ermöglichen. Als Ultima Ratio bleibt die Anlage eines vorgeschalteten Anus praeter, wenn die lokale Tumorausdehnung als nicht resektabel einzustufen ist oder der Patient sich in einem so schlechten Allgemeinzustand befindet, dass eine größere Operation ausgeschlossen ist. Durch den Einsatz von Laserkoagulation oder Kryotherapie kann in manchen Fällen eine Tumorstenose eröffnet werden. Auch mittels intrakavitärer und/oder interstitieller Brachytherapie ist dies erreichbar. Aufgrund der hohen Rate von Dislokationen ist der Einsatz von selbstexpandierenden Maschendrahtprothesen im Rektum nicht indiziert.

4.3 Strahlentherapie

4.3.1 Stellung der Strahlentherapie bei der Behandlung der Rektumkarzinoms

Die Strahlentherapie hat sich in der interdisziplinären Therapie des Rektumkarzinoms seit vielen Jahren etabliert. Es werden unter kurativer und auch palliativer (Inoperabilität, Lokalrezidiv, Metastasen) Zielsetzung prä- und postoperative Radiochemotherapieverfahren angewendet. Eine interdisziplinär besonders kontrovers diskutierte Fragestellung ist, ob auch nach optimierter Chirurgie mit totaler Mesorektumresektion, die Lokalrezidivraten von weniger als 10-15% erwarten lässt, adjuvante radiotherapeutische Maßnahmen eine weitere Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Überlebens erreichen können. Dies untersuchte eine niederländische Studie, die einen rein chirurgischen Kontrollarm mit alleiniger TME gegen eine zusätzliche neoadjuvante Radiotherapie mit 5-mal 5Gy randomisierte. Bei der Zwischenauswertung zeigte sich nach 2 Jahren eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die präoperative Radiotherapie (2,4% vs. 8,2% nach alleiniger Chirurgie, $p < 0,001$) [Kapiteijn et al., 2001]. Im Rahmen von Studien werden in einigen Zentren die intraoperative Strahlentherapie und eine Kombination von Strahlentherapie mit Hyperthermie überprüft. In den verschiedenen Ländern aber auch innerhalb eines Landes kommen teilweise ganz unterschiedliche Therapieschemata im Hinblick auf die Dosierung und Fraktionierung der Radiatio sowie der Feldgrößen und Feldanordnung zum Einsatz. Für eine begleitende Chemotherapie gibt es e-

benso eine Vielzahl von Protokollen nebst Modifikationen, so dass ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Zentren schwierig ist.

Der aktualisierte Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft von 1999 empfiehlt für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms, im UICC-Stadium II und III, auch außerhalb von Studien, nachdrücklich die postoperative Kombinationsbehandlung aus Radio- und Chemotherapie [Junginger et al., 1999]. Diese kann, muss jedoch nicht nach dem NCI-Schema erfolgen. An der Optimierung der Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie wird weiter gearbeitet, insbesondere in Bezug auf die Fragestellung, ob sich durch eine präoperative Behandlung die therapeutische Breite verbessern lässt.

4.3.2 Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlung des Beckens zur Behandlung des Rektumkarzinoms sollte nur noch in einer 3- oder 4-Felder-Boxtechnik mit konformalen Feldkonturen (Multileaf-Kollimator oder individuell gegossene Blenden) erfolgen, um eine größtmögliche Homogenität zu erreichen und das umliegende Gewebe zu schonen. Innovativ kann eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) angewendet werden. Gerade bei der Anwendung der IMRT bei Bestrahlungen im Beckenbereich wäre eine noch bessere Dünndarmschonung möglich. An der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der FSU Jena wird aktuell eine vorwärtsgeplante 5-Felder-step & shoot Technik angewendet. Die Dosisverteilung wird individuell unter Verwendung von Computertomographie-Schnitten festgelegt (siehe Abbildung 2). Zum Einsatz kommt meistens hochenergetische Photonenstrahlung eines Beschleunigers von 15-20MV. Die Telekobaltbestrahlung beim Rektumkarzinom ist heute obsolet.

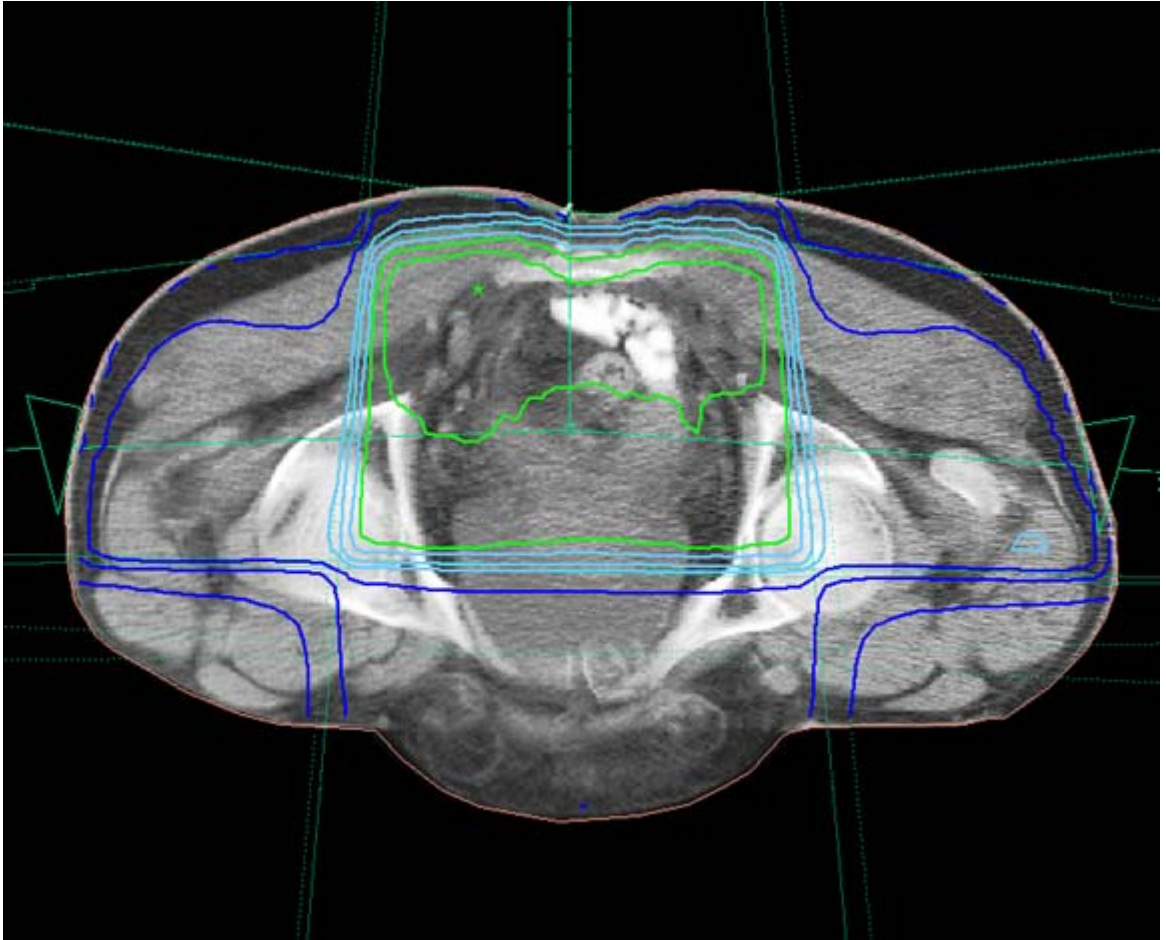


Abbildung 2: Beispiel eines Isodosenplans bei Rektumkarzinom unter Verwendung einer 3-Feld-Boxtechnik mit isozentrischen Feldern und individuellen Blöcken (innerste grüne Isodose ist die höchste und umschließt das ehemalige Tumorbett) [aus dem Archiv der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der FSU Jena]

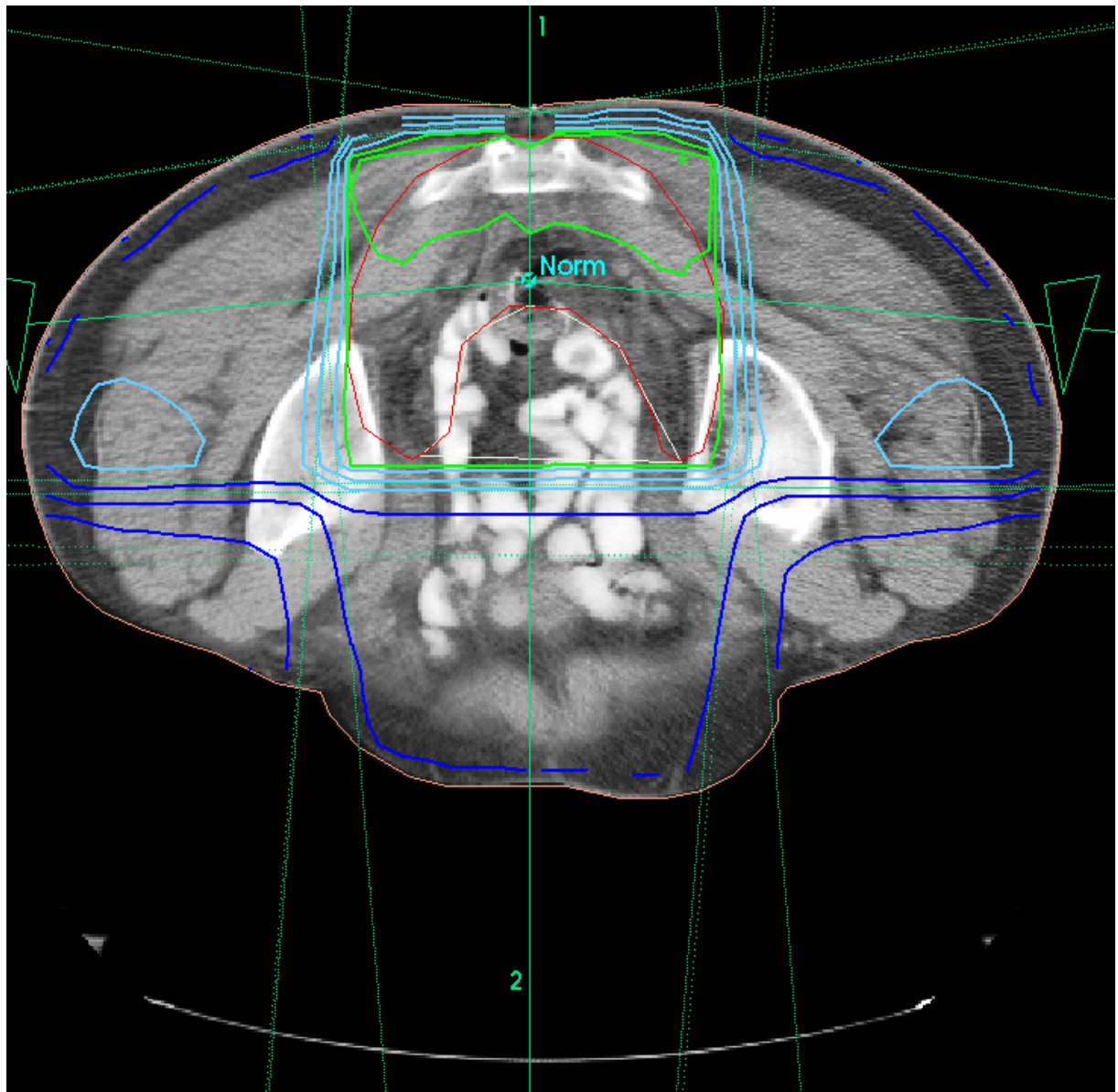


Abbildung 3: Beispiel eines Isodosenplans bei Rektumkarzinom unter Verwendung einer 4-Feld-Boxtechnik mit isozentrischen Feldern und individuellen Blöcken [aus dem Archiv der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der FSU Jena]

4.3.3 Gesamtstrahlendosis und Fraktionierung

Bei der präoperativen Bestrahlung gibt es weltweit viele verschiedene Therapieschemata hinsichtlich der Dosierung und Fraktionierung der Bestrahlung. Vor allem in Skandinavischen Ländern wird die neoadjuvante Kurzzeittherapie bevorzugt. Hier werden Dosen von 5Gy 5-mal pro Woche appliziert bis zu einer Zielvolumendosis von 25Gy. In Deutschland wird in manchen Zentren eine hyperfraktionierte Bestrahlung mit der Applikation von 2-mal täglich 1,6Gy bis zu einer Dosis von 32Gy angewendet. Neoadjuvant kann aber auch eine konventionelle Strahlentherapie zum Einsatz kommen, mit Einzeldosen von 1,8Gy 1-mal täglich bis 45-50,4Gy Gesamtdosis. Als Standard der postoperativen Strahlentherapie werden ebenso Einzeldosen von 1,8Gy 5-mal wöchentlich bis zu einer Dosis von 45-50,4Gy/Referenzpunkt verabreicht. Laut ICRU 50 Kriterien soll der Bestrahlungsplan so optimiert sein, dass die minimale Isodose im Planungszielvolumen mindestens 95% beträgt und die maximale Isodose 110% nicht überschreitet [ICRU Report 50, 1993]. Maßnahmen zur Schonung des Dünndarmes sollten getroffen werden, wie beispielsweise spezielle Lagerungstechniken (Bauchlage und Verwendung eines Bauchbrettes) und spezielle Operationsmethoden, die den Dünndarm weitestgehend aus dem Bestrahlungsgebiet heraushalten.

4.3.4 Zielvolumen

Das gesamte Sakrum, dorsale Anteile der Harnblase, Prostata/Vagina, präsakrale und iliakale kumune Lymphknoten sollten sowohl bei der adjuvanten als auch bei der neoadjuvanten Therapie bestrahlt werden. Nach abdomino-sakraler Rektumamputation muss auch das Perineum in das Zielvolumen einbezogen werden. Dies entspricht etwa folgenden Feldgrenzen (Abbildung 4):

- **kranial:** Ober- bzw. Unterkante des 5. Lendenwirbelkörpers, teilweise etwas weiter kaudal im mittleren Bereich des Ileosakralgelenkes.
- **lateral:** Circa 1-2cm seitlich der Linea terminalis.
- **kaudal:** Vorgegeben durch eine Bleimarkierung im Anus bzw. liegt bei Einschluss des Perineums ins Bestrahlungsfeld 1-2cm kaudal des Sitzbeines. Teilweise stellt die Unterkante der Foramina obturatoria die kaudale Feldbegrenzung dar.
- **ventral:** Individuelle Festlegung für jeden Patienten.

Dabei wird bei der adjuvanten Therapie die Feldgrenze circa 2cm ventral der ehemaligen ventralen Tumorausdehnung gelegt, mindestens jedoch bis zur Mitte der Hüftgelenkspfanne.

Wenn die Iliaca-externa-Lymphknoten einbezogen werden sollen, liegt die Grenze 1cm vor der Symphysenvorderkante.

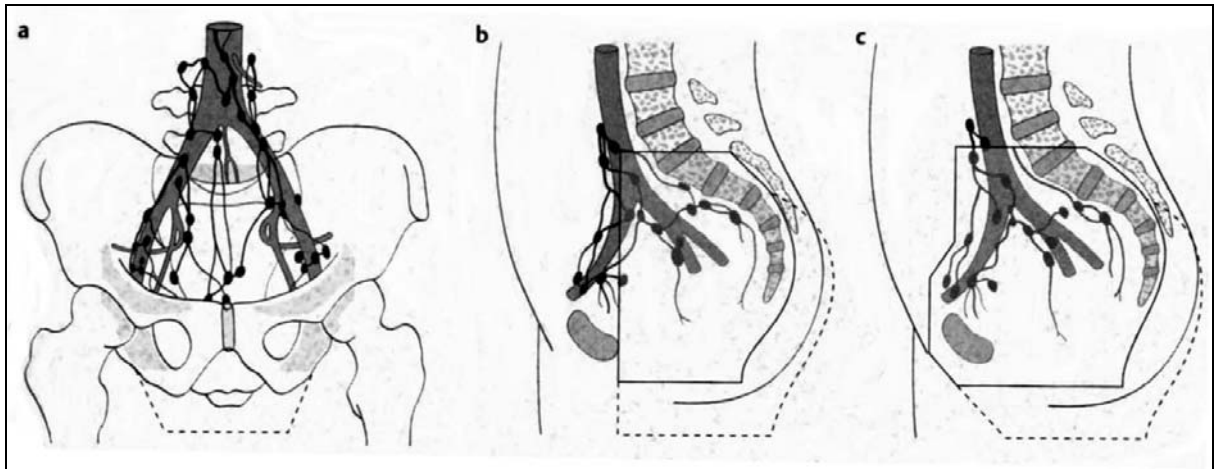


Abbildung 4 a-c: Feldgrößen bei Beckenbestrahlung des Rektumkarzinoms a Ventrodorsale Felder. b Seitliche Felder. c Seitliche Felder mit Einschluss der Iliaca- externa –Lymphknoten. Die gestrichelten Linien zeigen das Zielvolumen nach abdomino-perinealer Rektumextirpation mit Einschluss des Perineums und der Dammnarbe [nach Gunderson und Mitarbeitern (1985) aus Bestrahlungsplanung Sack und Thesen, 1998]

4.3.5 Präoperative Radiochemotherapie-Indikationen

Für eine präoperative Strahlentherapie mit nachfolgender definitiver Chirurgie konnte in einigen randomisierten Studien, bei welchen der zweite Behandlungsarm in alleiniger Chirurgie bestand, eine Reduktion der Lokalrezidivrate von 6-15% nachgewiesen werden [Gerard et al., 1988; Medical Research Council Rectal Cancer Working Party, 1996; Stockholm Rectal cancer Study Group, 1990; Swedish Rectal Cancer Trial 1996; Marsh et al., 1994; Goldberg et al., 1994]. Neben einer signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate konnte ein Überlebensgewinn durch eine neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung im Vergleich zur alleinigen Operation in einer großen Schwedischen Studie gezeigt werden [Swedish Rectal Cancer Trial 1997]. Nur eine Studie vergleicht eine prä- mit einer postoperativen Strahlentherapie. Bei den präoperativ bestrahlten Patienten fand sich eine statistisch signifikante Senkung der Lokalrezidivrate, jedoch nicht eine Verbesserung der Überlebensdauer [Pahlman and Glimelius, 1990]. Alle Studien weisen auf eine gute Effizienz bei der Vorbehandlung hin. Als methodische Mängel werden in einigen dieser Studien vor allem die niedrigen Gesamtdosen, große Bestrahlungsvolumina und viele Einzelfractionen angeführt. Aus strahlenbiologischer Sicht und im Hinblick auf eventuelle radiogene Spätfolgen ist allerdings die Langzeit- der Kurzzeit-Vorbestrahlung vorzuziehen. Am meisten profitieren Patienten im Stadium UICC II oder III, deren Tumor < 10cm von der Anokutanlinie entfernt ist [Schrug et al., 2001]. Als Nachteil einer präoperati-

ven Strahlentherapie werden eine unsichere weil klinische Stadieneinteilung des Tumors, die Verzögerung der Operation, potentielle Nebenwirkungen wie Wundheilungsstörungen, sowie offene Fragen hinsichtlich der optimalen Dosis, der Fraktionierung und dem Zeitpunkt der Operation gesehen.

Präoperative Radiochemotherapie bei primär weit fortgeschrittenen Tumoren

Eine präoperative Strahlentherapie, in Kombination mit einer Chemotherapie, kann beispielsweise bei großen T4 Tumoren zum Einsatz kommen. Bei circa 10-15% der Rektumkarzinompatienten wird bei der Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T4-Stadium) mit Penetration der Darmwand und Infiltration benachbarter Organe gefunden. Eine primär radikale Operation ist bedingt durch die Tumorausdehnung und insbesondere bei klinischer Fixierung des Tumors am Sakrum oft nicht möglich. Die lokale Kontrollrate und das 5-Jahres-Überleben liegt bei 20-30% nach alleiniger Operation, selbst wenn eine makroskopisch vollständige en bloc-Resektion des Tumors unter Mitnahme der infiltrierten Organe gelingen sollte. Eine neoadjuvante RChT mit 5-FU als Monochemotherapeutikum stellt eine effektive Methode zur präoperativen Reduktion der Tumormasse im Sinne eines „Downsizings“ zur Erreichung oder Verbesserung der Operabilität (R0-Resektion) dar [Minsky et al., 1993]. Etwa 70% der Patienten mit einem T4-Rektumkarzinom konnten nach präoperative RChT mit 5-FU R0-reseziert werden [Rödel et al., 2000]. Frykholm et al. publizierten 2001 die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie bei primär inoperablen Tumoren. Diese belegt die Überlegenheit einer simultanen RChT gegenüber der alleinigen Radiatio [Frykholm et al., 2001]. In den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft wird von der Arbeitsgemeinschaft der CAO/AIO/ARO eine neoadjuvante RChT ausdrücklich empfohlen [Junginger et al., 1999].

Präoperative Radiochemotherapie bei tief sitzenden Tumoren mit angestrebtem Sphinktererhalt

Bei tiefsitzenden Tumoren (<4-6cm cranial der linea dentata) führt die alleinige Operation häufig zum Anus praeter. Von der präoperativen RChT erhofft man sich eine Tumorverkleinerung, die eine kontinenzerhaltende Resektion erlaubt. Nach den vorläufigen Ergebnissen einer Phase-II-Studie und einer Phase-III-Studie gelingt der Sphinktererhalt bei tiefsitzenden Tumoren, bei denen der Chirurg eine Amputation vorsah, nach präoperativer RChT in 70 bzw. 36% der Fälle [Bujko et al., 2001; Sauer et al., 2001].

Primär operable Tumoren im UICC-Stadium II-III

Durch eine präoperative Behandlung soll die Wahrscheinlichkeit von lokoregionären Rezidiven gesenkt werden. Im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung kann man von einer höheren Strahlensensibilität des Gewebes ausgehen, da dies noch kein bradytrophes, sauerstoffarmes Narbengewebe ist. Dies bestätigte auch ein prospektiv randomisierter Vergleich von prä- und postoperativer Radiotherapie beim Rektum- und Rektosigmoidkarzinom [Pahlman und Glimelius, 1990].

4.3.6 Postoperative Radiochemotherapie

Zwei amerikanische Studien zeigten bereits in den achtziger Jahren, dass nach konventioneller Operation die postoperative Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie im Vergleich zur unimodalen Therapie aus entweder Strahlentherapie oder Chemotherapie neben der lokalen Kontrollrate auch die Fünf-Jahres-Überlebensrate verbessern kann [GITSG 1986; Krook et al., 1991]. Daraufhin gab das National Institute of Health (NIH) die Empfehlung heraus, nach der kurativ resezierte Patienten im UICC-Stadium II und III eine postoperative RChT (mit 5-FU als Bolus) erhalten sollen. Den durch postoperative RChT gegenüber alleiniger Operation erzielbare Überlebensgewinn wurde in einer Norwegischen Studie bestätigt [Tveit et al., 1997]. In der so genannten „Patterns of Care Study“ wurde erneut ein signifikanter Überlebensgewinn durch eine postoperative RChT gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bestätigt. In dieser Studie waren Patienten einbezogen, die zwischen 1988-89 an 73 amerikanischen Zentren außerhalb klinischer Studien behandelt wurden und somit den durchschnittlichen Patienten repräsentieren. Die 5-JÜLR nach OP + RT war 50% und nach OP + RChT 69% ($p=0,01$) [Coia et al., 1999]. Die Überlegenheit einer postoperativen RChT gegenüber einer alleinigen postoperativen Radiatio kann als gesichert gelten.

Nach der kurz gefassten interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft von 2002 zur Therapie des Rektumkarzinoms sollten Patienten im UICC-Stadium I oder nach R0-Resektion von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen nur in Studien eine adjuvante Therapie erhalten. Patienten im UICC-Stadium II (pT3-4, pN0, M0) und III (jedes T, pN1-2, M0) sollten möglichst in kontrollierte Studien aufgenommen werden, um Aufschluss über die optimale adjuvante Therapie zu erhalten. Außerhalb von Studien wird für Tumoren im mittleren und unteren Drittel im Stadium II und III die postoperative Radiochemotherapie ausdrücklich empfohlen [Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Therapie des Rektumkarzinoms, 2002].

4.3.7 Akutnebenwirkungen und Spätnebenwirkungen

Die lokoregionäre Tumorkontrolle ohne Komplikationen am Normalgewebe ist das Ziel radiotherapeutischen Handelns. Es wird deshalb in der klinischen Praxis die tumorizide Dosis gegenüber der Toleranzdosis des normalen teilweise mitexponierten Gewebes abgewogen. Die wichtigsten Parameter hierfür sind die applizierte Gesamtdosis, die Gesamtbestrahlungsdauer und das bestrahlte Volumen [Ellis, 1969; Ellis, 1985; Flower and Stern, 1963; Kirk et al., 1971]. Die Toleranzdosis ist eine empirisch ermittelte organspezifische Schwellendosis. Sie beschreibt die verabreichte Dosis, bei der nach fünf Jahren schwere (irreversible) Spätkomplikationen in 5% (TD 5/5) oder 50% (TD 50/5) zu erwarten sind. Die Toleranzdosis für ein bestimmtes Organ ist teilweise auch abhängig vom Bestrahlungsvolumen [Emani et al., 1991]. Die Bedeutung von Zeit-Dosis-Effekten sind seit langem bekannt. Die wesentlichen pathohistologischen und klinischen Effekte nach Exposition mit ionisierten Strahlen sind charakterisiert [Fajardo, 1982; Rubin, 1989; Rubin and Casarett, 1968].

Akute Nebenwirkungen betreffen vor allem Gewebe mit rascher und regelmäßiger Zellteilungsrate, die besonders strahlensensibel sind. Deshalb sind vor allem das Knochenmark, die Dünndarmkrypten sowie das Stratum basale der Epidermis und der Schleimhäute betroffen. Als akute Strahlenfolgen werden alle strahlenbedingten Reaktionen bezeichnet, die innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Therapie auftreten [Sauer, 2001]. Späte Strahlenfolgen treten definitionsgemäß nach mehr als 90 Tagen auf und werden vor allem in Geweben mit geringer oder nicht vorhandener Proliferation beobachtet. Die kritischen applizierten Dosen sind höher und es dauert länger bis sich der Schaden bemerkbar macht als bei Geweben mit hoher Proliferationsrate. Bei Spätnebenwirkungen spielt der sich langsam entwickelnde strukturelle und funktionelle Schaden der versorgenden Mikrovaskularisation sowie der Stammzellschaden an eben den langsam proliferierenden Geweben die größte Rolle [Sauer, 2001].

4.4 Chemotherapie

Sowohl bei der neoadjuvanten als auch bei einer adjuvanten Behandlung kommt in den meisten Fällen eine kombinierte Radio-Chemotherapie zur Anwendung. Das Standardchemotherapeutikum ist 5-FU, das derzeit wegen seines radiosensibilisierenden Effektes und der systemischen Wirkung als unabkömmlicher Bestandteil der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms derzeit angesehen wird. Eine Modulation von 5-FU mit Leukovorin oder Levamisol erbrachte keine weitere Verbesserung der Prognose. Dies bestätigte eine vierarmige amerika-

nische Intergroup-Studie (0114) zur postoperativen RChT des Rektumkarzinoms, die keinen statistisch signifikanten Vorteil einer Kombination von 5-FU mit Levamisol, Leukovorin oder beiden gemeinsam gegenüber der alleinigen 5-FU-Bolusgabe zeigte [Tepper et al., 2002].

Eine neoadjuvante RChT mit 5-FU als Monochemotherapeutikum ist eine effektive Methode zur präoperativen Tumorverkleinerung [Minsky et al., 1993]. Eine Kombination der präoperativen Strahlentherapie mit Chemotherapie hat sich deshalb etabliert. Die Chemotherapie kann nach verschiedenen Schemata durchgeführt werden. In Tabelle 4 finden sich verschiedene Applikationsmodi für 5-FU bei adjuvanter Therapie und in

Tabelle 5 ist ein Applikationsmodus für 5-FU für die neoadjuvante Behandlung dargestellt.

Statt der 5-FU-Bolusapplikation (NIH-Empfehlung, „Mayo-Schema“) sollte wegen der besseren Langzeitprognose eine niedrig dosierte 5-FU-Dauerinfusion während der Strahlentherapie erfolgen [Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, 2002].

Vor allem in der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms werden mit gutem Erfolg neue Substanzen wie zum Beispiel Oxaliplatin, Irinotecan, Raltitrexed sowie orale 5-FU-Derivate (Capecitabin) eingesetzt.

Die durch eine Chemotherapie bedingten Nebenwirkungen sind meist akut und reversibel im Gegensatz zu den irreversiblen Spätfolgen einer Therapie mit hochenergetischen Strahlen.

**Tabelle 4: Therapieschemata für die adjuvante Radio-/Radiochemotherapie postoperativ [modifiziert nach Therapieschema aus Onkologie 2002/03, W. Zuckerschwert Verlag GmbH München]
ED=Einzeldosis**

Therapie mit	Dosierung	Applikationsart und zeitliche Abfolge	
5-FU	500mg/m ² (Dosisreduktion auf 450mg/m ² in Woche 17 u. 21)	i.v. (Bolus)	Tag 1-5 (Woche 1, 5, 17 u. 21)
Radiotherapie + simultan:	45Gy + 5,4Gy Boost (tgl. ED 1,8Gy)	perkutan	Woche 9 u.13
5-FU	500mg/m ²	i.v. (Bolus)	Tag 1-3

		(Woche 8 u. 12)
oder 5-FU	250mg/m ²	i.v. als kontinuierliche Dauerinfusion (24h) tgl. während der gesamten Radiotherapie

Tabelle 5: Therapieschema von 5-FU für die neoadjuvante Radiochemotherapie, [aus Schmoll et al., (Hrsg.) Kompendium der internistischen Onkologie, 3. Auflage 1999 Berlin, Heidelberg, Springer Verlag]

Therapie mit	Dosierung	Applikationsart und zeitliche Abfolge
5-FU	1000mg/m ²	i.v. über 24h, Tag 1-5, (Woche 1 + 5)

5 Patienten und Methoden

5.1 Grundlagen und Aufbau der Arbeit

5.1.1 Datenquellen und Datenerfassung

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten der Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1993-1998 eine Radiochemotherapie wegen eines Rektumkarzinoms an der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, erhalten hatten. Die Primärdaten wurden anhand der Krankenakten der Patienten in der Abteilung Strahlentherapie erhoben. Die Ermittlung der Verlaufsdaten erfolgte durch einen Fragebogen (siehe Anhang) der an die weiter behandelnden Ärzte, meistens Hausärzte, aber auch internistische Onkologen, versandt wurde. Einige Daten konnten anhand der Tumornachsorgeakten der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie aus ambulanten und stationären Akten der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena gewonnen werden. Wenn die Notwendigkeit bestand, wurden die Informationen durch Telefonate mit den entsprechenden Ärzten verifiziert und ergänzt.

Lokalrezidive

In die Auswertung aufgenommen wurden sowohl alle nach R0-Resektion und abgeschlossener Behandlung aufgetretenen Lokalrezidive als auch die nach R1-/R2-Resektion und erfolgreicher adjuvanter strahlentherapeutischer Behandlung nachgewiesenen lokoregionären Progresse.

Von allen Patienten, die ein Lokalrezidiv/Progress entwickelt hatten, wurden die entsprechenden Rezidiv/Progress darstellenden CT- oder MRT-Aufnahmen angefordert. In Zusammenarbeit mit der Promotionsbetreuerin wurden diese mit den Feldkontrollaufnahmen der Strahlentherapie verglichen. Auf diese Weise wurde die Lage der Rezidive/Progressionen in Bezug auf das ehemalige Bestrahlungsvolumen ermittelt.

Toxizitäten

Die Akuttoxizitäten wurden anhand der von ärztlicher Seite dokumentierten Verläufe in den Patientenakten sowie der Pflegeberichte und Kurveneinträge des Pflegepersonals retrospektiv erfasst und analysiert. Zur Beurteilung der akuten Nebenwirkungen wurden die Common Toxicity Criteria (CTC) in der von den Studiengruppen der AIO und ARO in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren unter Mitwirkung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) modifizierten Fassung verwendet. Diese entsprechen weitestgehend den WHO-Kriterien [Seegenschmiedt MH und Sauer R, 1993; Seegenschmiedt et al., 1997]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapieauswirkungen auf Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin zu Behandlungsbeginn, in der Mitte der Therapie, sowie am Ende der Therapie untersucht. Weiterhin wurde der Zustand der Haut, besonders im Bestrahlungsfeld ausgewertet (Erythem, Epitheliolysen). Bei Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie wurde nach dokumentierten Schleimhautaffektionen (Mukositis) und einem Hand-Fuß-Syndrom gesucht. Erbrechen, Übelkeit und Diarrhö wurden anhand der von dem Pflegepersonal dokumentierten Ereignisse quantitativ (Anzahl) und qualitativ (blutig oder nicht) erfasst und ausgewertet. Die prozentuale Gewichtsänderung der Patienten im Therapieverlauf wurde ermittelt (Ausgangsgewicht, Gewicht am Ende der Behandlung). Die Akuttoxizität auf die Harnblase wurde erfasst anhand der subjektiven Beschwerden (Miktionshäufigkeit, Schmerzen) bei der Miktion, welche durch die Patienten bei den Zwischenuntersuchungen (jeweils nach 16/32/45Gy) angegeben wurden oder abgeleitet von entsprechend verordneten Medikamenten, die den Rückschluss auf das Vorliegen einer therapiebedingten Harnblasenschädigung (z.B. Lokalanästhetika/Spasmolytika) zu ließen. Harnblaseninfektionen waren hierbei ausgeschlossen.

Die Spättoxizitäten wurden per Fragebogen über die weiterbehandelten Ärzte ermittelt oder durch Einsicht in die Akten auswärtiger Kliniken gewonnen. Die Spätnebenwirkungen wurden anhand der RTOG/EORTG-Kriterien klassifiziert [Seegenschmiedt MH und Sauer R, 1993; Schmoll et al, (Hrsg.) Kompendium der Internistischen Onkologie 1999]. Ausgewertet wurden die Häufigkeit von Defäkationsstörungen in Form von chronischer Obstipation oder Diarrhö sowie das Vorkommen von Darmstenosen oder Darmverschlüssen. Urologische Spätfolgen, besonders das Auftreten von chronischen Zystitiden, Harnstausymptomatik durch Ureterstenose oder -strikturen, wurden erfasst. Leider war eine graduelle Klassifikation der Spätnebenwirkungen aufgrund zu ungenauer Angaben nicht bei allen Punkten möglich.

5.1.2 Datenverarbeitung und Statistik

Alle erhobenen Daten wurden in einer dafür entwickelten Datenerfassungsmaske des Programms SPSS Version 10.0 eingegeben, gemäß der Richtlinien des Datenschutzes anonymisiert und ausgewertet. Die Zeit bis zum Eintritt eines tumorbedingten Ereignisses (Metastase, Lokalrezidiv/Progress, Tod) also das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mit Hilfe der univariaten Methode nach Kaplan-Meier geschätzt. Eine typische Problematik der Analyse von Überlebenszeiten ist die, dass meist nicht alle beobachteten Patienten bis zum Eintreten des jeweiligen Zielereignisses beobachtet worden sind. Von einigen Patienten ist dann nur die Zeitdauer zwischen Beginn und Ende ihrer Beobachtung bekannt (z.B. die Mindestüberlebensdauer). Eine solche Beobachtung heißt zensiert. Treten in Überlebensanalysen zensierte Fälle auf, so entsprechen die ermittelten Überlebensraten zu einem bestimmten Zeitpunkt zum Beispiel nach 3 oder 5 Jahren lediglich einer geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit und keiner absoluten Zahl. Vergleiche auf statistisch signifikante Unterschiede zum Beispiel der Überlebenswahrscheinlichkeiten in verschiedenen Krankheitsstadien wurden mit dem Logrank-Test durchgeführt. Soweit möglich sind zu den jeweiligen 3- und 5-Jahres-Überlebensraten die 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) angegeben. Alle Zeitangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Operation.

Die Graduierung der therapieassoziierten Früh- und Spätnebenwirkungen erfolgte anhand der unter 5.1.1 genannten Klassifikationen. Die Häufigkeiten des Auftretens verschiedengradiger Nebenwirkungen insgesamt, im Vergleich adjuvante versus neoadjuvante Therapie, sowie die Häufigkeiten von schwerwiegenden (Grad III-IV) Nebenwirkungen in den einzelnen Behandlungsgruppen wurde durch entsprechende Kreuztabellen verglichen. Die statistische Signifi-

kanz wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und bei dessen Nichtanwendbarkeit aufgrund zu geringer Ereignisse in einem Feld durch den Fischer-Exakt-Test bestimmt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der lebenden Patienten beträgt 58 Monaten (34-106 Monate).

5.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Untersuchung aufgenommen wurden alle Patienten mit der Primärdiagnose Rektumkarzinom, die zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12.1998 an der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena eine adjuvante oder neoadjuvante Radio-/Radiochemo-Therapie erhielten. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden alle Patienten, die unter palliativer Zielsetzung (Lokalrezidivbestrahlung, Bestrahlung von Fernmetastasen) eine Radiotherapie erhielten. Patienten, für welche keine oder nur ungenügende Verlaufsdaten erhoben werden konnten, wurden gleichfalls nicht berücksichtigt (Abbildung 5).

5.2 Patientengut: Anzahl, Geschlechterverteilung und Altersstruktur

Über den Zeitraum vom 01.01.1993 bis 31.12.1998 fanden sich in der klinikeigenen Patientenakte insgesamt 230 Patienten, die wegen der Primärdiagnose Rektumkarzinom vorstellig wurden. Abbildung 5 zeigt die Zusammensetzung des Patientengutes und der Indikationen. Bei den palliativ behandelten Patienten beruhte die Indikation in 19 (8%) Fällen auf einem inoperablen Tumor, in 63 (27%) Fällen wurde ein Rezidivtumor und in 11 (5%) Fällen Metastasen behandelt. Zwei Patienten lehnten eine Therapie ab, und ein anderer Patient starb vor Abschluss der Strahlentherapie.

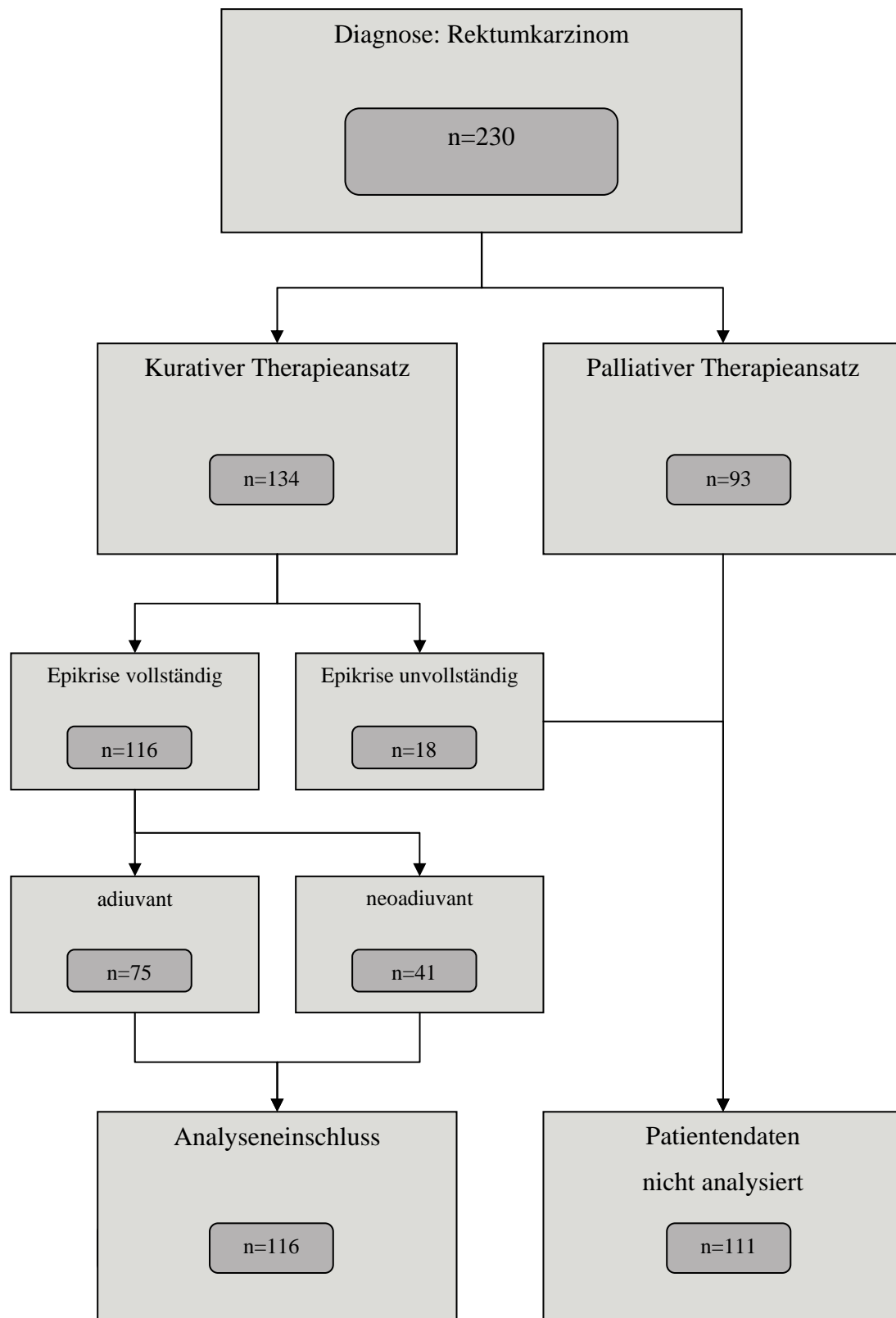


Abbildung 5: Überblick zur Zusammensetzung und Analyse des Patientengutes (n: Patientenzahl)

Von den 134 Patienten die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, wurden 116 Patienten (87%) in die Auswertung einbezogen und stellen die Grundlage der retrospektiven Analyse dar. Von 18 Patienten (13%) konnten aus verschiedensten Gründen keine verwertbaren Verlaufsdaten ermittelt werden. Beispielsweise stellten sich einige Patienten nicht wieder bei ihrem behandelnden / überweisenden Arzt vor, verzogen oder verstarben unbekannt. In 4 Fällen existierte die Hausarztpraxis nicht mehr.

Von den auszuwertenden 116 Patienten wurden 75 (65%) Patienten unter adjuvantem und 41 (35%) mit neoadjuvantem Therapiekonzept behandelt. 43 (37%) Patienten waren weiblich und 73 (63%) männlich. Der Altersmedian lag bei 59 Jahren bei einer Spannweite von 31-82 Jahren. Die Altersverteilung war zweigipflig mit relativen Häufigkeitsmaxima bei 58 und 66 Jahren (Abbildung 6). Die geschlechtsspezifische Altersstruktur ist in Tabelle 6 dargestellt.

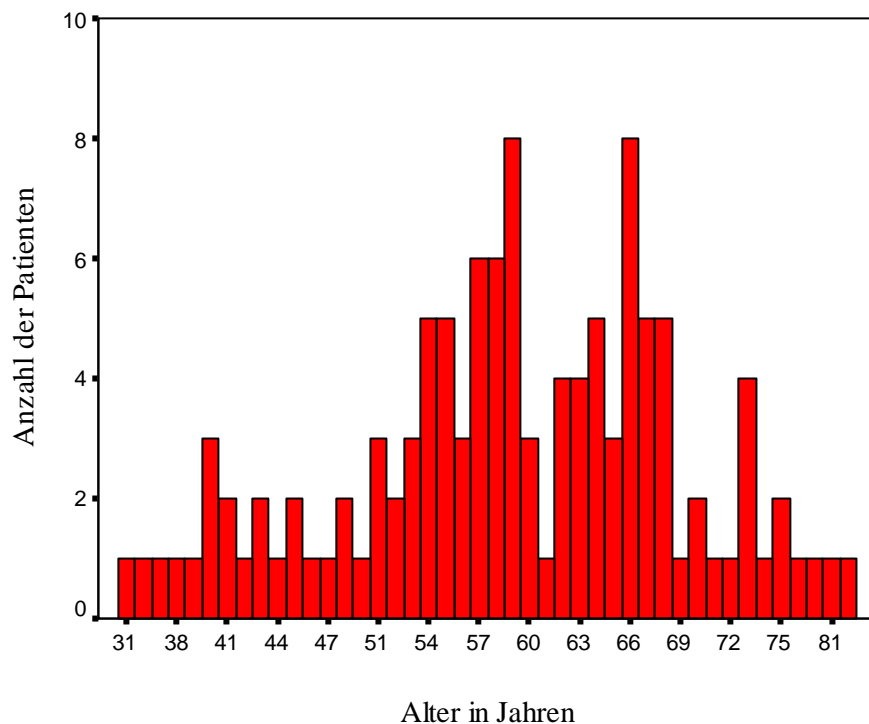


Abbildung 6: Altersstruktur aller 116 analysierten Patienten mit Rektumkarzinom zu Therapiebeginn

Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Altersstruktur der 116 Rektumkarzinompatienten, n: Patientenzahl

Altersstruktur (Jahre)	Frauen n=43	Männer n=73	gesamt n=116
Mittelwert	59,5	58,3	58,7
Median	60	59	59
Minimum	39	31	31
Maximum	81	82	82
< 50 Lebensjahr	6 (14%)	14 (19%)	20 (17%)
50-69 Lebensjahr	29 (67%)	52 (71%)	81 (70%)
> 70 Lebensjahr	8 (19%)	7 (10%)	15 (13%)

5.3 Tumordaten des untersuchten Patientengutes

5.3.1 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation hat einen wesentlichen Einfluss auf Krankheits-Symptomatik und Ausbreitung, auf die Therapiemöglichkeiten, vor allem im Hinblick auf das zur Anwendung kommende Operationsverfahren und somit auf die Prognose der Erkrankung und die Lebensqualität des Patienten. Alle folgenden Angaben beziehen sich auf den Abstand des Tumorunterrandes von der Anokutanlinie am äußeren Rand des Analkanals, das heißt circa 2cm distal der Linea dentata, gemessen mit einem starren Rektoskop. Das Rektum wird nach der Entfernung von der Anokutanlinie in Drittel eingeteilt [Wagner et al., 1993; Gall und Scheele, 1986]. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv hatten 49 (42%) Patienten einen tief sitzenden Tumor. Bei 44 (38%) Erkrankten befand sich das Karzinom im mittleren Abschnitt des Rektums. Einen hochsitzenden Befund hatten 23 (20%) Patienten. Im adjuvant therapierten Patientengut ist die Verteilung der Lokalisationen auf die einzelnen Rektumabschnitte relativ ausgewogen (Abbildung 7). Im neoadjuvant behandelten Krankengut überwiegen aber die Patienten mit einem tiefsitzenden und daher prognostisch ungünstigeren Ausgangsbefund (Abbildung 8).

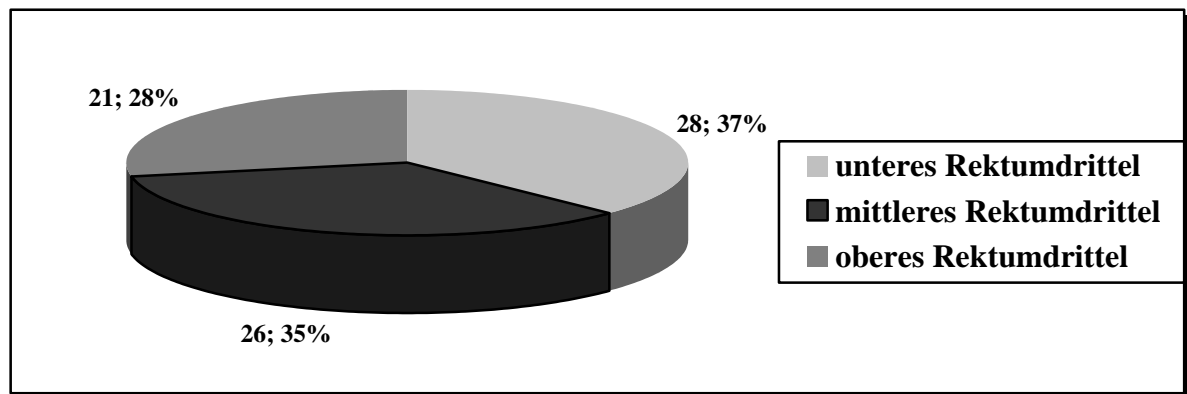


Abbildung 7: Verteilung der Tumorlokalisation in den einzelnen Rektumdritteln der 75 adjuvant behandelten Patienten

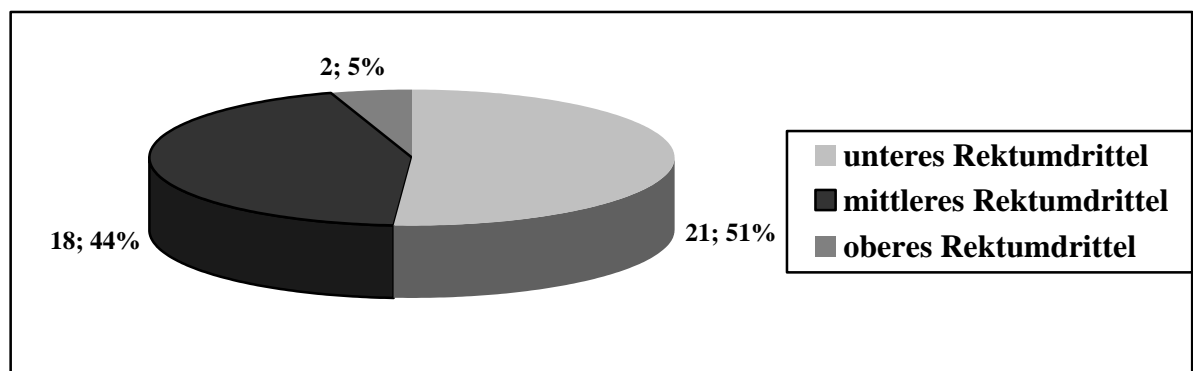


Abbildung 8: Verteilung der Tumorlokalisation in den einzelnen Rektumdritteln der 41 neoadjuvant behandelten Patienten

5.3.2 Histologie und Grading

Bei 109 Patienten (94%) lag ein Adenokarzinom des Rektums vor, davon entsprachen 96 Fälle (83%) einem tubulären, 8 (7%) einem schleimbildenden und 5 (4%) einem schlecht differenzierten Adenokarzinom. 5 (4%) Fälle wurden von den Pathologen als nicht näher differenzierbare Tumoren klassifiziert und 2-mal (2%) handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom.

Das histologische Grading ergab für 70% der Patienten einen Grad 2-Tumor. Bei 26% lag Grad 3 vor. 3% wurden Grad 1 klassifiziert und Grad 4 lag bei einem Prozent der Fälle vor.

5.3.3 Blut- und Lymphbahninvasion des Tumors

Angaben zur Blut- und Lymphbahninvasion des Tumors nach histologischen Kriterien lagen nicht von allen Patienten vor. Dokumentiert war das Kriterium Blutbahninvasion bei 82 Patienten (77%), wovon bei 15 Patienten (14%) eine mikroskopische Invasion beschrieben wurde und 67 (63%) Patienten invasionsfrei waren (Abbildung 9).

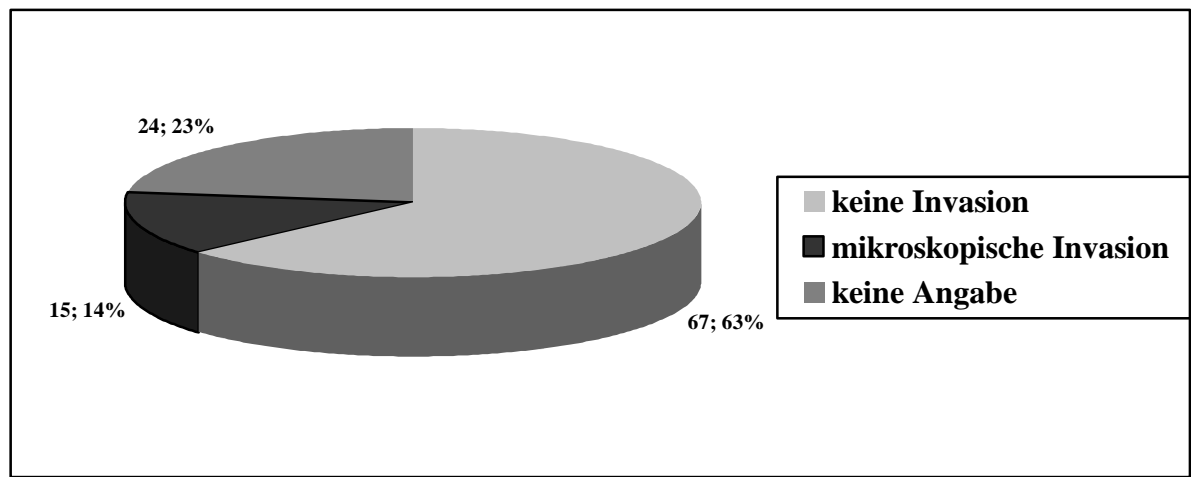


Abbildung 9: Invasion des Tumors in das Blutgefäßsystem im Gesamtkrankengut von 116 Patienten

Von den 116 Patienten lagen von 98 (84%) Patienten Angaben zur Lymphbahninvasion des Tumors vor. Eine lymphatische Invasion war bei 49 Patienten (42%) dokumentiert. Bei 49 (42%) Patienten wurde keine lymphatische Invasion beschrieben (Abbildung 10).

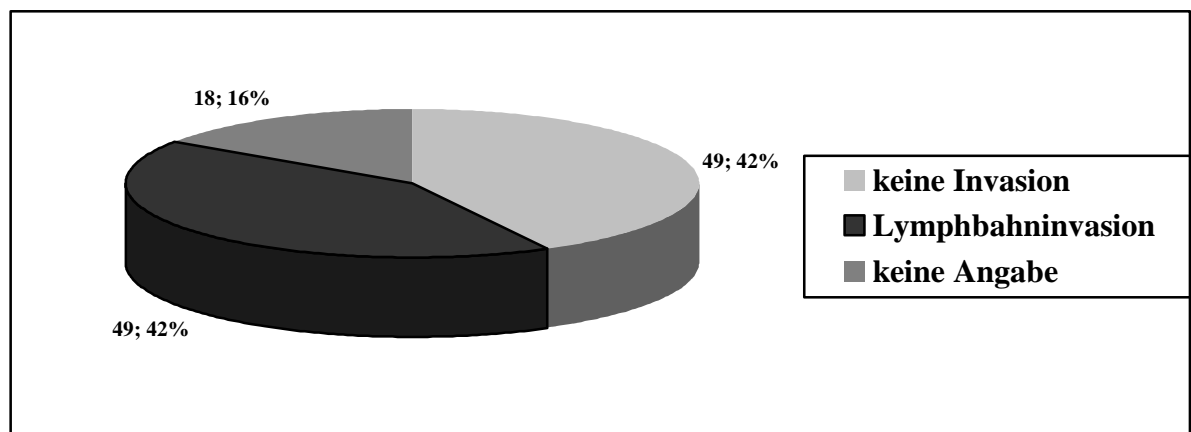


Abbildung 10: Invasion des Tumors in das Lymphgefäßsystem im Gesamtkrankengut von 116 Patienten

5.3.4 Tumorausbreitung, Lymphknoten- und Fernmetastasen

Bei 12 Patienten (10%) lagen bereits Fernmetastasen vor. In 7 Fällen (6%) handelte es sich um Lebermetastasen, 2-mal (2%) war die Lunge alleine und in zwei Fällen (2%) gleichzeitig mit der Leber betroffen. Ein Patient (1%) hatte nachweislich paraaortale Lymphknotenmetastasen. In 14 Fällen (12%) wurde N0 klassifiziert obwohl weniger als 12 Lymphknoten untersucht wurden.

5.3.5 Klinische Stadieneinteilung

Nach dem pTNM-System der UICC waren 12 Patienten (11%) im UICC-Stadium I, 29 Patienten (25%) Stadium II, 63 Patienten (54%) Stadium III und 12 (10%) im Stadium IV eingruppiert. Die Stadien UICC II und III bestehen aus Gruppen mit besserer und schlechterer Prognose, deshalb erfolgt in Tabelle 7 eine genauere Aufschlüsselung der Tumorstadien.

Tabelle 7: Tumorstadienverteilung nach dem pTNM-System des Gesamtkrankengutes von 116 Patienten

UICC-Stadium nach pTNM-System	Definition	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
I	pT1/N0/M0	3	3
I	pT2/N0/M0	9	8
II	pT3/N0/M0	26	22
II	pT4/N0/M0	3	3
III	pT1-4/N1/M0	33	29
III	pT1-4/N2/M0	18	16
III	pT1-4/N3/M0	12	10
IV	pT1-4/N1-3/M1	12	10
total		116	100,0

In Abbildung 11 sind die Krankheitsstadien im Therapiemethodenvergleich dargestellt, und es wird deutlich, dass die meisten Patienten im Stadium III adjuvant therapiert wurden. Auf die Stadieneinteilung nach Dukes wurde verzichtet.

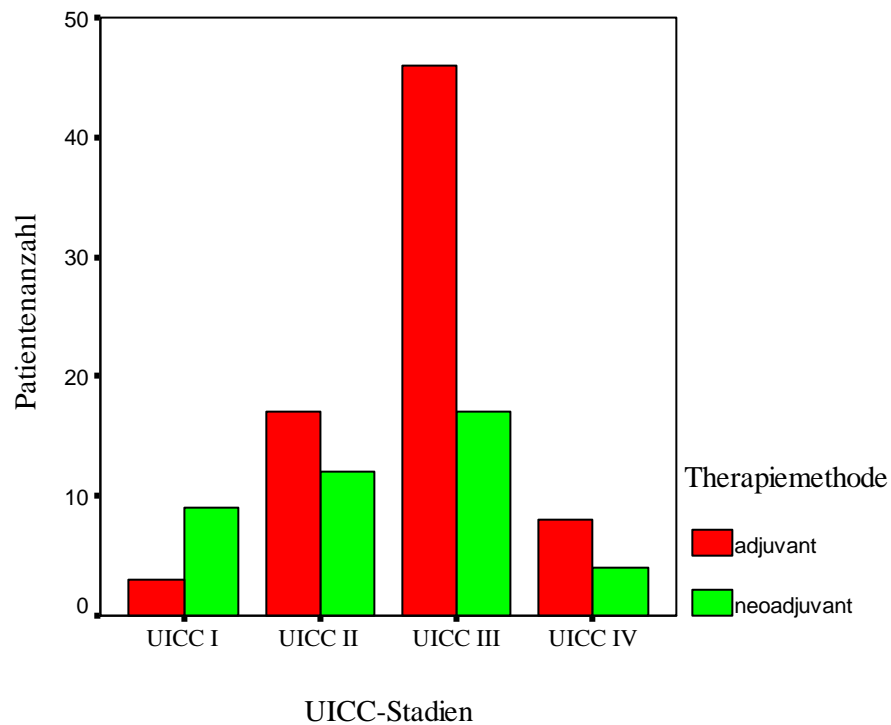


Abbildung 11: Verteilung der angewandten Therapiemethode in den einzelnen UICC-Stadien

5.3.6 Stadiengruppierung der neoadjuvant behandelten Patienten

Die 41 neoadjuvant behandelten Patienten wurden prätherapeutisch nach uTNM zu 12% dem Stadium I, zu 34% dem Stadium II, in 49% einem Stadium III und in 5% der Fälle dem Stadium IV zugeordnet. Nach erfolgter Radiochemotherapie und Operation wurden die Patienten zu 17% dem Stadium I, zu 27% dem Stadium II, zu 46% dem Stadium III und 10% der Fälle einem UICC-Stadium IV zugeordnet (Tabelle 8).

Tabelle 8: Prä- und posttherapeutische Stadienverteilung der 41 neoadjuvant behandelten Patienten

uTNM Anzahl n (%)	UICC-Stadium	pTNM Anzahl n (%)
5 (12)	I	7 (17)
14 (34)	II	11 (27)
20 (49)	III	19 (46)
2 (5)	IV	4 (10)
41 (100)	total	41 (100)

(uTNM: prätherapeutische klinische Stadieneinteilung, pTNM: posttherapeutische histologische Stadieneinteilung, n: Patientenanzahl)

Die Befundkontrolle nach abgeschlossener Radiochemotherapie (yTNM) als Zwischenstaging vor der chirurgischen Versorgung war durch endosonographische Befunde in den strahlentherapeutischen Akten für 7 (17%) Patienten dokumentiert. Bei diesen wurde in 5 Fällen eine Regression des Ausgangsbefundes beschrieben (3-mal Primärtumorregression davon 1-mal kombiniert mit Lymphknotenregression und 2-mal alleinige Lymphknotenregression).

Bezogen auf alle 41 Patienten ergab sich für 18 (44%) keine Änderung des Krankheitsstadiums (Vergleich der prä- und posttherapeutischen Stadieneinteilung (uTNM /pTNM)). Bei 10 (24%) Patienten konnten nach Radiochemotherapie und Operation im Vergleich zum Ausgangsbefund eine Erkrankungsregression festgestellt werden. Davon konnte in 6 Fällen eine T-Klassifikation niedriger eingestuft werden. In 3 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen zurückgedrängt und in einem Fall Primärtumor und Lymphknotenmetastasen zusammen. Ein Krankheitsprogress wurde bei 13 (32%) der Patienten ermittelt. Von denen mussten für 5 Patienten der Primärtumor höher eingestuft werden als zunächst erwartet, für 2 Patienten der Primärtumorbefund und der Lymphknotenbefund gemeinsam. Bei weiteren 6 Patienten war ein Fortschreiten der Lymphknotenmetastasen alleine zu beobachten, und in einem Fall traten neben Lymphknotenmetastasen unter der Therapie Fernmetastasen auf (siehe Abbildung 12).

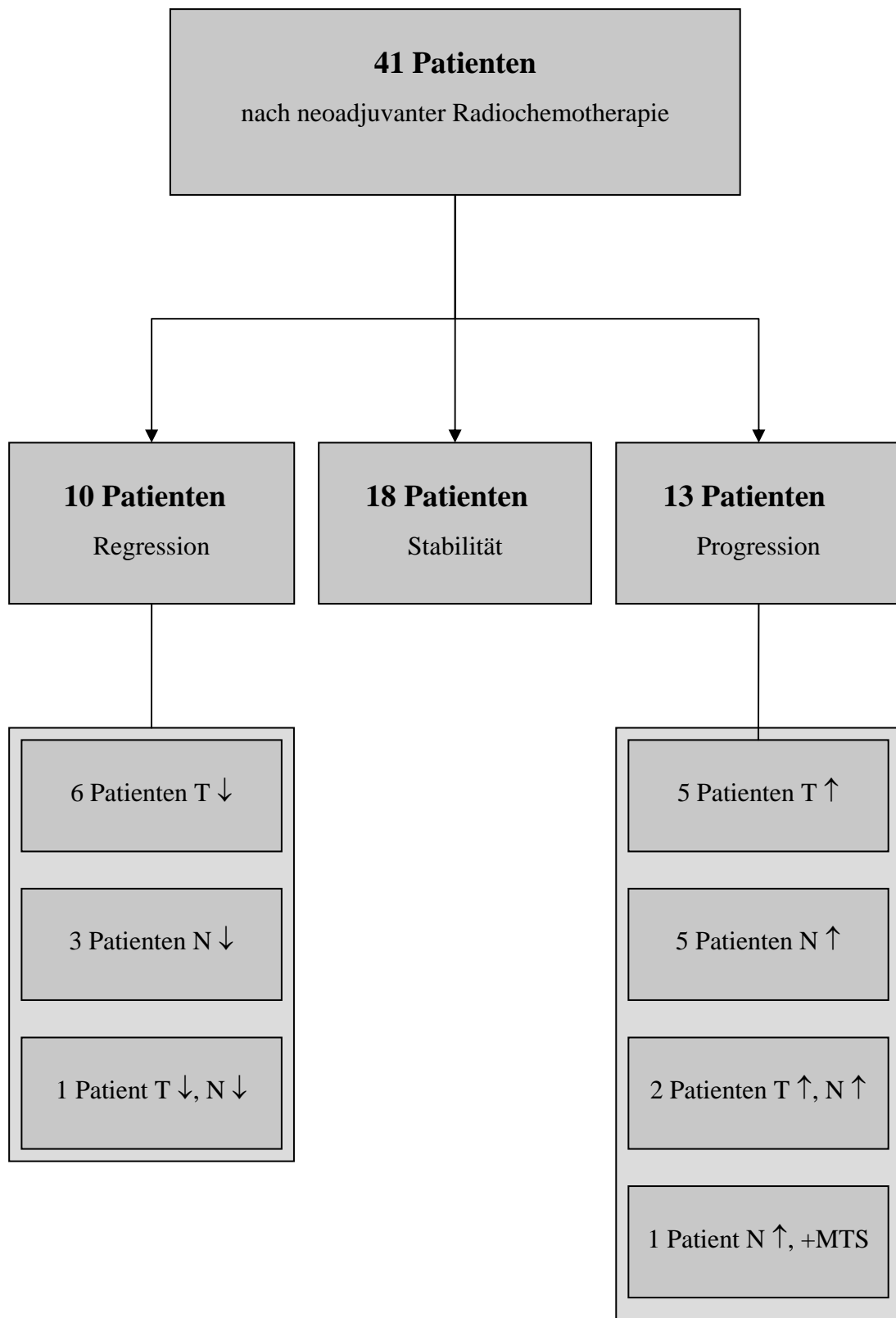


Abbildung 12: Krankheitsverläufe nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (T=Tumorstadium, N=Lymphknotenstatus, MTS=Fernmetastasen; ↑ =höher klassifiziert=Progression, ↓ =niedriger klassifiziert=Regression)

5.4 Operative Therapie des untersuchten Patientengutes

5.4.1 Operationsort und Operationsmethoden

Die 116 Patienten wurden an 12 verschiedenen Chirurgischen Kliniken behandelt. Die Mehrzahl (n=69, 60%) erhielt ihre chirurgische Versorgung an der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Im Waldklinikum Gera wurden 18 Patienten (16%) operiert. Aus 10 weiteren Thüringer Kliniken der Grund- und Regelversorgung wurden insgesamt 29 (24%) Patienten überwiesen (dies entspricht durchschnittlich 2,5 Patienten pro Klinik). Von den adjuvant therapierten Patienten wurden 29 (38%) in Jena, 18 (24%) in Gera und 6 (8%) in Saalfeld operiert. Die verbleibenden Patienten wurden in etwa gleich verteilt von den kleineren Krankenhäusern überwiesen. Von den neoadjuvant behandelten Patienten, wurden 40 (98%) in Jena chirurgisch versorgt und nur ein (2%) Patient außerhalb.

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, erhielt die Hälfte (n=58) der Patienten eine anteriore Rektumresektion, in der neoadjuvanten Gruppe waren es 20/41 (49%) und von den adjuvant behandelten 38/75 (51%) Patienten. Einer abdomino-perinealen Rektumextirpation mussten sich 43 Patienten (37%) unterziehen; 14/41 (34%) neoadjuvant und 29/75 (38%) adjuvant behandelte. In 20 Fällen (17%) war eine totale Entfernung des Mesorektums dokumentiert (bei 7 neoadjuvant und 13 adjuvant behandelten Patienten).

Tabelle 9: Chirurgische Vorgehensweisen im Gesamtkrankengut der 116 Rektumkarzinompatienten; ARR: anteriore Rektumresektion; APR: abdomino-perineale Rektumextirpation

Operationsmethoden	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Anteriore Rektumresektion (incl. tiefer ARR), (nach Dixon)	58	50,0
Abdomino-perineale Rektumextirpation (nach Miles)	43	37,0
ARR mit Blasenteilresektion	1	0,9
Sigmadiskontinuitätsresektion (nach Hartmann)	2	1,7
Modifizierte intersphiktäre Rektumkontinuitätsresektion mit Ileostoma	1	0,9
APR mit Dünndarmteilresektion und Adnexektomie	1	0,9
ARR mit Uterusextirpation und Adnexektomie	2	1,7

Operationsmethoden	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
APR mit Resektion der Scheidenhinterwand	2	1,7
Laparoskopisch assistierte Rektumresektion	2	1,7
Sigmarektumresektion mit Loopileostoma	1	0,9
Rektumresektion mit kolpouchanal Anastomose und protektivem Loopileostoma	3	2,6
Gesamt	116	100

Fortsetzung Tabelle 9. 1

5.4.2 Resektionsstatus

Dokumentiert war für 96% (n=111) der Patienten der Resektionsstatus. Von 4% (n=5) der Patienten lag in den Pathologieberichten kein diesbezüglicher Befund vor. In Tabelle 10 ist der R-Status im beobachteten Krankengut veranschaulicht.

Tabelle 10: Die Resektionsstatus im Gesamtkrankengut aufgeschlüsselt für die adjuvant und neoadjuvant therapierten Patienten; n: Patientenanzahl

R - Resektionsstatus	gesamt n (%)	adjuvant behandelt n (%)	neoadjuvant behandelt n (%)
R0 - kein Residualtumor	94 (81)	59 (78)	35 (95)
R1 - mikroskopischer Residualtumor	11 (10)	11 (10)	
R2 - makroskopischer Residualtumor	4 (3)	2 (3)	2 (5)
keine Angabe	7 (6)	3 (4)	4 (10)
total	116 (100)	75 (100)	41 (100)

5.5 Neoadjuvante Therapie des untersuchten Patientengutes

Eine präoperative neoadjuvante Therapie erhielten 41 Patienten, davon 40 als Radiochemotherapie und in einem Fall als alleinige Radiotherapie.

5.5.1 Strahlentherapie

In allen Fällen wurde die Bestrahlung nach rechnergestützter Bestrahlungsplanung mit individuell kollimierten Feldern in 3-Feld-Boxtechnik mit jeweils 15MV Photonen durchgeführt (siehe Abbildung 2 als Beispiel eines Isodosenplans). Die Festlegung der Feldgrenzen erfolgte entsprechend der individuellen Erfordernisse der Patienten, in Abhängigkeit der genauen Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Das Zielvolumen umfasste die Primärtumorregion, die Sakralhöhle, das gesamte Sakrum, die dorsalen Anteile von Blase, Prostata bzw. Vagina sowie die präsakralen und iliacal-kommunen Lymphknoten. So lagen die Feldgrenzen des dorsalen Stehfeldes kranial an der Unterkante des 5. Lendenwirbelkörpers. Die kaudale Feldgrenze schloss die Foramina obturatoria mit ein und lag in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund 3cm unterhalb der distalen Tumorausbreitung. Die seitliche Feldgrenze lag 1-2cm lateral der Linea terminalis. Die beiden seitlichen opponierenden Stehfelder stimmten mit ihren kranialen und kaudalen Feldgrenzen mit denen im dorsalen Stehfeld überein. Die dorsale Feldgrenze schloss das Sakrum mit ein. Die ventrale Feldbegrenzung bezog die im Zielvolumen definierten Strukturen mit ein. Die ventrale Feldgrenze wurde individuell durch Abschirmblöcke modifiziert, um die Harnblase und die Femurköpfe kaudal, sowie den Dünndarm kranial zu schonen. Die Radiatio erfolgte in Bauchlage unter Verwendung eines Bauchbretts. Eine hyperfraktioniert akzelerierte Therapie erhielten 36 (88%) der neoadjuvant behandelten Patienten. Appliziert wurden bei 28 (68%) Patienten 2-mal 1,6Gy täglich, 5-mal pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 32Gy (in zwei Fällen wurden nur Dosen von 25,6 bzw. 27,2Gy verabreicht). Eine hyperfraktioniert akzelerierte Radiatio mit der Applikation von 2-mal täglich 1,8Gy 5-mal pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 36Gy bekamen 8 (20%) Patienten. Eine konventionelle Radiatio mit der Verabreichung von 1-mal täglich 1,8Gy 5-mal pro Woche erhielten 5 (12%) Patienten. Einmal wurde eine Zielvolumendosis von 45 Gy appliziert. Eine kleinvolumige Dosisaufsättigung auf 50,4Gy erfolgte 3-mal und auf 65Gy 1-mal (der Patient lehnte eine Chemotherapie ab). Die 95%- Isodose umschloss das Zielvolumen. Die Dosisangaben beziehen sich auf den Referenzpunkt.

5.5.2 Chemotherapie

40 Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Davon wurde in 35 (85%) Fällen 5-FU 250mg/m² KOF in Kombination mit Leucovorin 20mg/m² KOF an den Tagen 1-5 und 8-12 appliziert. 2 Patienten bekamen in der 1. und 5. Behandlungswoche eine kontinuierliche Infusion von 5-FU alleine über 4-5 Tage. Eine begonnene Chemotherapie wurde in 3 Fällen wegen Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen. Ein Patient lehnte eine Chemotherapie ab.

5.5.3 Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Operation

Nach Abschluss der präoperativen RChT erfolgte bei 50% der Patienten innerhalb der ersten Woche die operative Therapie. Innerhalb der zweiten Woche wurden weitere 25% der Patienten operiert. 88% der Patienten waren innerhalb von vier Wochen tumorchirurgisch versorgt. Vier Patienten wurden in der sechsten Woche nach Bestrahlungsabschluss operiert. Ein Patient hatte nach Bestrahlungsabschluss zunächst keine Einwilligung zur Operation gegeben, dies erfolgte dann nach einundzwanzig Wochen.

5.6 Postoperative adjuvante Strahlentherapie des untersuchten Patientengutes

Einer postoperativ adjuvanten Strahlentherapie wurden 75 Patienten (65%) zugeführt. Das Zeitintervall vom Operationstag bis zum Beginn der Radiatio betrug durchschnittlich 75 Tage (Standardabweichung: 35)(siehe Abbildung 13).

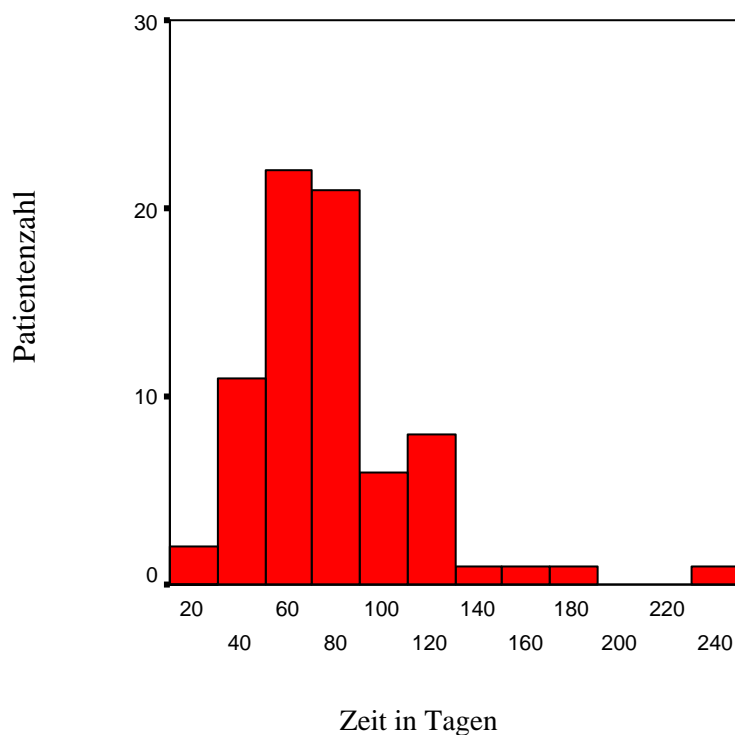


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Zeitintervalle zwischen Operationstag und Beginn der Radio/Radiochemotherapie der adjuvant behandelten Patienten

Nach rechnergestützter Bestrahlungsplanung mit individuell kollimierten Feldern, erfolgte die perkutane Bestrahlung zu 76% in 3-bis 4-Felder-Boxtechnik (Tabelle 11). Zur Schonung des beweglichen Dünndarmteils im Becken und der Harnblasenvorderwand wurde die Bestrahlung in 57 Fällen (76%) in Bauchlage unter Verwendung eines Bauchbrettes, zur Verlagerung des Dünndarms aus dem Bestrahlungsfeld, vorgenommen.

Tabelle 11: Bestrahlungstechniken der postoperativ bestrahlten Patienten

Bestrahlungstechnik	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
Gegenfelder	9	12
Gegenfelder (Boost über 3 Felder)	6	8
Gegenfelder (Boost über 4 Felder)	3	4
3-Felder	48	64

Bestrahlungstechnik	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
4-Felder	7	10
4-Felder (Boost über 3 Felder)	2	3
Total	74	100

Fortsetzung Tabelle 11. 1

5.6.1 Strahlentherapie

In 71 Fällen (96%) erfolgte die Bestrahlung ausschließlich mit Photonen (15MV) eines Linearbeschleunigers. In 4 Fällen (4%) wurde bei Ausfall des Beschleunigers teilweise eine Telekobaltbestrahlung durchgeführt.

Es wurden Einzeldosen von 1,8Gy/Referenzpunkt in 60 Fällen (80%) und von 2,0Gy/Referenzpunkt in 15 Fällen (20%) angewendet. Die Bestrahlung erfolgte 5-mal wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von durchschnittlich 50,7Gy (Minimum 45Gy (1%), Maximum 60Gy (1%)). Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit der jeweils applizierten Gesamtdosis. Die 95%-Isodose umschloss in jedem Fall das Zielvolumen. Eine kleinvolumige Dosisaufsättigung des Zielgebietes 1. Ordnung erfolgte meist ab einer applizierten Dosis von 45Gy. Abhängig vom Resektionsstatus erfolgte die kleinvolumige Dosisaufsättigung in der Regel mit 5,4Gy.

Tabelle 12: Applizierte Gesamtbestrahlungsdosen der 75 adjuvant therapierten Patienten

Gesamtdosis in Gy	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
45,0	1	1
46,0	5	7
50,0	8	11
50,4	48	64
54,0	12	16
60,0	1	1
Total	75	100

Die dorsale Feldbegrenzung bildete das Sakrum. Die obere Feldgrenze lag dabei in circa 70% der Fälle an der Deckplatte des 5. Lendenwirbelkörpers. Somit waren die Nodi lymphatici iliaci communes mit einbezogen. Bei 30% der Fälle war die obere Feldgrenze etwas weiter kaudal im mittleren Bereich des Ileosakralgelenkes. Die laterale Feldgrenze befand sich meist 1cm lateral der Linea terminalis. Die untere Feldbegrenzung war individuell verschieden und wurde in einem Drittel der Fälle durch eine Bleimarke im Anus vorgegeben. In weiteren 33% lag die untere Feldgrenze 1-2cm caudal des Sitzbeines (nach Rektumextirpation Einschluss des Perineums). In einem Sechstel der Fälle stellte die Unterkante der Foramina obturatoria die caudale Feldbegrenzung dar (meist nach ARR). Die ventrale Feldgrenze wurde ebenfalls individuell für jeden Patienten festgelegt. Dabei wurde, ausgehend vom präoperativen Befund, die Feldgrenze circa 2cm ventral der vorderen Tumorgrenze gelegt, mindestens jedoch bis zur Mitte der Hüftgelenkspfanne. Sollten die Iliaka-externa-Lymphknoten einbezogen werden, lag die Grenze 1cm vor der Symphysenvorderkante (siehe auch Abbildung 4). Es wurden individuelle Ausblockungen vorgenommen.

5.6.2 Chemotherapie

Eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten 64 (85%) der adjuvant behandelten Patienten. Aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen erfolgten bei insgesamt 6 Patienten (8%) Dosisreduktionen und schließlich ein Abbruch der Chemotherapie. Abgelehnt wurde eine Chemotherapie von 11 (15%) Patienten, welche also eine alleinige Radiotherapie erhielten. 5-FU wurde in 47 (63%) Fällen jeweils in der 1. und 5. Behandlungswoche über 4-5 Tage mittels Baxterpumpe als kontinuierliche Dauerinfusion appliziert. Von denen bekamen 21 (28%) Patienten zusätzlich Leukoverin 20mg/KOF intravenös als kontinuierliche Dauerinfusion. Elf Patienten (15%) erhielten über den gesamten Behandlungszeitraum 5-FU als Bolus 1-mal wöchentlich. 3 Patienten (4%) erhielten zusätzlich Interferon alfa-2a und bei 10 Patienten (13%) wurde 5-FU mit Ergamisol kombiniert. Über den Beobachtungszeitraum hinweg kam es, beeinflusst durch aktuelle Erkenntnisse, einige Male zu Änderungen in der Dosierung von 5-FU. Es wurden Dosen zwischen 250 und 1000mg/m²/d entweder als Bolus oder als kontinuierliche Dauerinfusion appliziert (Tabelle 4).

6 Ergebnisse

6.1 Überlebensanalyse

6.1.1 Überlebensraten im Gesamtkrankengut

Die 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der behandelten Rektumkarzinompatienten beträgt 63%. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtkrankengut wird auf 55% geschätzt.

6.1.2 Überlebensraten in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen

In Abbildung 14 sind die Überlebensraten im Vergleich des therapeutischen Vorgehens dargestellt. Nach 3 Jahren lebten noch 56% der neoadjuvant und 65% der adjuvant behandelten Patienten. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren ist für die neoadjuvant behandelten Patienten 56% (95%CI: 30-48) und für die adjuvant therapierten 53% (95%CI: 56-74). In der Gruppe der 41 neoadjuvant therapierten Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 20. Die Daten von 21 Patienten (52%) waren zensiert, diese Patienten lebten entweder am Ende der Nachbeobachtungszeit noch oder es lagen keine sicheren Überlebensdaten vor. Im Beobachtungszeitraum kam es im Kollektiv der 75 adjuvant therapierten Patienten zu 37 Todesfällen, 38 Fälle waren hier zensiert (51%).

Es ergibt sich für die beiden therapeutischen Vorgehensweisen im Beobachtungszeitraum im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,1704$).

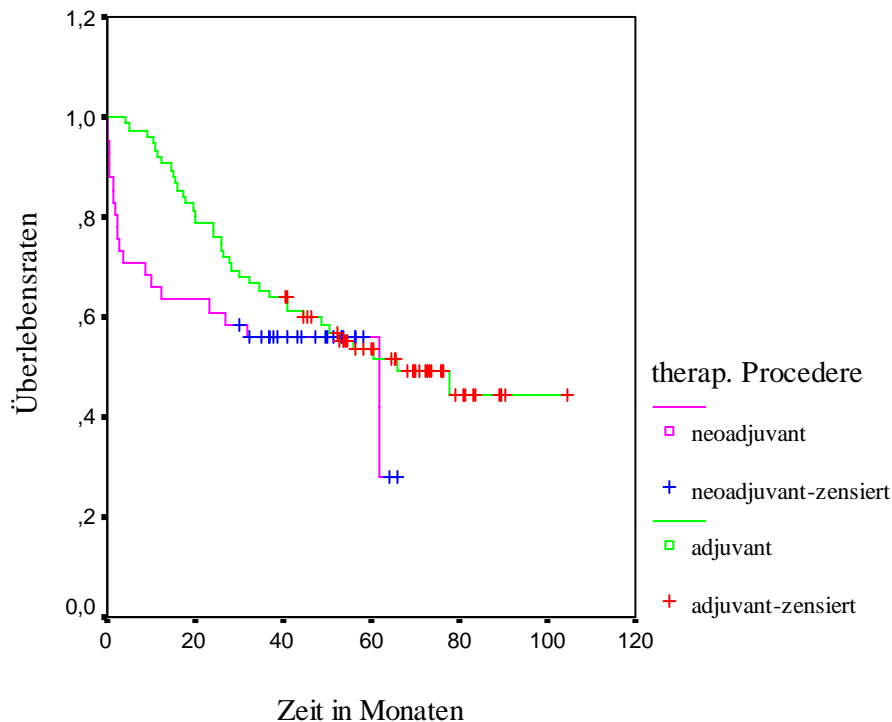


Abbildung 14: Überlebensraten der adjuvant und neoadjuvant therapierten Patienten nach Kaplan-Meier; (zensiert: alle überlebenden Patienten und die Patienten, von denen nur bis zu einem definierten Zeitpunkt gesicherte Überlebensdaten vorlagen (Ende der Nachbeobachtungszeit))

6.1.3 Überlebensraten in den verschiedenen Krankheitsstadien

Die 12 Patienten im UICC-Stadium I hatten eine 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 83% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 42% unabhängig vom therapeutischen Vorgehen (95%CI: 46-78). Es traten 4 Todesfälle auf, 8 Fälle waren zensiert (Patienten lebten noch am Ende der Nachbeobachtungszeit). Für die adjuvant behandelten Patienten im UICC-Stadium I beträgt die geschätzte 3-Jahresüberlebensrate 67% vs. 89% für die neoadjuvant behandelten ($p < 0,05$). Die 5-Jahresüberlebensraten adjuvant vs. neoadjuvant betragen 67% vs. 44%.

Von den 29 Patienten im UICC-Stadium II verstarben 12 im Beobachtungszeitraum. Siebzehn Fälle waren zensiert. Für alle Patienten im Stadium II wurde ein 95%-Konfidenzintervall von 52-84 für die Überlebenswahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum ermittelt. In der Gegenüberstellung der 3-Jahresüberlebensraten der adjuvant (95%CI: 52-88) vs. neoadjuvant (95%CI: 27-62) therapierter Patienten im UICC-Stadium II ergibt 70% vs. 66% und für die 5-Jahresüberlebensraten von 64% vs. 66%.

Dreißig der 63 Patienten im UICC-Stadium III verstarben im Beobachtungszeitraum, 33 Fälle sind zensiert (95%CI: 46-62). Die 3-Jahresüberlebensraten der adjuvant vs. der neoadjuvant behandelten Patienten betragen 70% vs. 42% und die 5-Jahresüberlebensraten 55% vs. 42%.

Im UICC-Stadium IV verstarben im Beobachtungszeitraum 11 von 12 Patienten, ein Fall ist zensiert (95%CI: 11-31). Die 3-Jahresüberlebensraten der adjuvant vs. der neoadjuvant behandelten Patienten betragen 13% vs. 0%.

Die Gesamtüberlebensraten bezogen auf die verschiedenen Krankheitsstadien ist in Abbildung 15 dargestellt. Tabelle 13 zeigt selbige dann in Abhängigkeit vom therapeutischen Procedere.

Tabelle 13: Gesamtüberlebensraten nach Kaplan-Meier in den UICC- Stadien unter Berücksichtigung des therapeutischen Vorgehens, (CI: Konfidenzintervall); (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten)

UICC-Stadium therapeutische Vorgehensweise	Anzahl der Patienten n (zensiert)	Anzahl der verstorbenen Patienten n	3-Jahres- Überlebensrate in %	5-Jahres- Überlebensrate in % (95%CI -%)
UICC I				
-adjuvant	3 (2)	1	67	67 (25 - 97)
-neoadjuvant	9 (6)	3	89	44 (40 - 70)
-gesamt	12 (8)	4	83	42 (46 -78)
UICC II				
-adjuvant	17 (9)	8	70	64 (52 - 88)
-neoadjuvant	12 (8)	4	66	66 (27 - 62)
-gesamt	29 (17)	12	68	64 (52 -84)
UICC III				
-adjuvant	47 (26)	21	70	55 (50 - 67)
-neoadjuvant	16 (7)	9	42	42 (16 - 41)
-gesamt	63 (33)	30	63	51 (46 – 62)
UICC IV				
-adjuvant	8 (1)	7	13	(12 - 39)
-neoadjuvant	4 (0)	4	0	(2 - 23)
-gesamt	12 (1)	11	8	(11 - 31)

Der exakte Test nach Fischer ergab signifikante Unterschiede im Überleben unabhängig vom therapeutischen Vorgehen für das UICC-Stadium I vs. IV ($p=0,009$). In der Gegenüberstellung von UICC-Stadium I und II vs. Stadium III unabhängig vom therapeutischen Vorgehen, ist der Unterschied des Überlebens nicht signifikant ($p=0,425$). Betrachtet man nun die Ge-

genüberstellung des Überlebens UICC I und II vs. III in der adjuvanten Gruppe, so beträgt $p=1$, in der neoadjuvanten Gruppe $p=0,19$. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

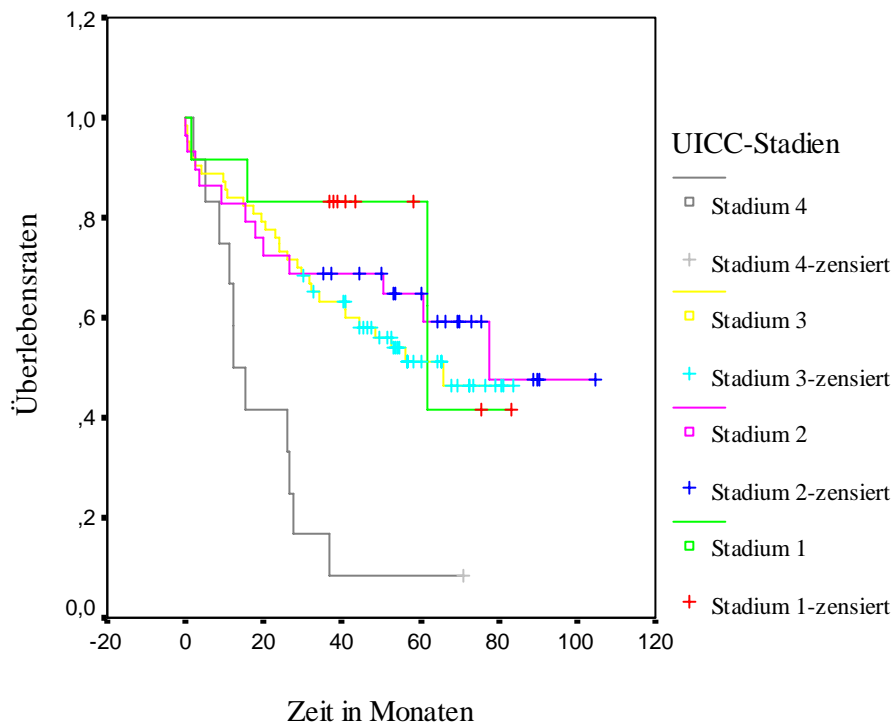


Abbildung 15: Gesamtüberlebensraten nach Kaplan-Meier aller 116 Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium, (zensiert: alle überlebenden Patienten und die Patienten, von denen nur bis zu einem definierten Zeitpunkt gesicherte Überlebensdaten vorlagen (Ende der Nachbeobachtungszeit))

6.1.4 Tumorspezifisches und progressionsfreies Überleben

Die tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 3 und 5 Jahren betragen schätzungsweise 71% und 65%.

Die progressionsfreien Überlebensraten, bezogen auf die lokoregionäre Kontrolle und dem Auftreten von Fernmetastasen, im Gesamtkrankengut nach 3 und 5 Jahren betragen 59% und 50%, wie in Abbildung 16 veranschaulicht. Dabei traten bei 48 von 116 Patienten Fernmetastasen, lokoregionäre Rezidive oder Progressionen auf. In 42 Fällen davon traten diese innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Operation auf. Achtundsechzig Fälle waren zensiert, das bedeutet in diesem Zusammenhang, es wurde im Beobachtungszeitraum kein Krankheitsprogress/Rezidiv beobachtet. Eingeschlossen sind hier auch die Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben bevor ein Ereignis auftreten konnte. Das ermittelte 95% Konfidenzintervall der progressfreien Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum betrug 55-72.

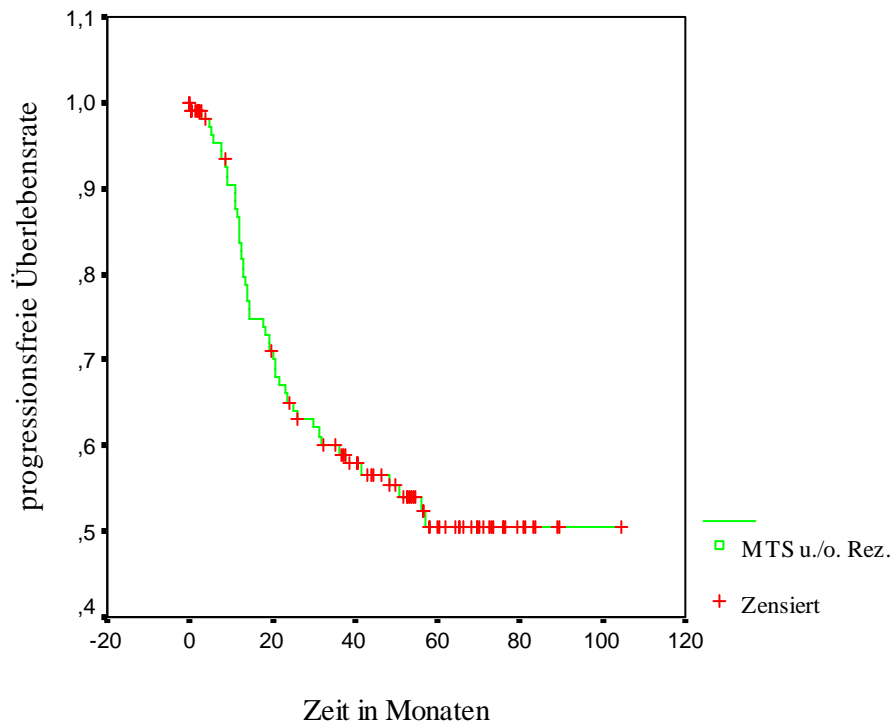


Abbildung 16: Progressionsfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier im Gesamtkrankengut von 116 Patienten; (MTS: Metastase; Rez.: Rezidiv; zensiert: alle überlebenden Patienten und die Patienten, von denen nur bis zu einem definierten Zeitpunkt gesicherte Verlaufsdaten vorlagen)

Innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der primären Therapie hatten 18 Patienten einen Krankheitsprogress (Lokalrezidiv und oder Fernmetastasen). Dies entspricht 16% der Patienten. Nach 36 Monaten hatten 42 Patienten eine Erkrankungsprogression, dies entspricht 36% des Gesamtkrankengutes. Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die progressionsfreie Zeit in den einzelnen Krankheitsstadien und nach den verschiedenen Behandlungsmethoden. Im UICC-Stadium I entwickelten 2/12 Patienten im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen, 10 Patienten waren zensiert. Der 95%-Vertrauensbereich des geschätzten progressionsfreien Überlebens der Patienten im Stadium I beträgt für den Beobachtungszeitraum 57-86.

Die progressionsfreien Überlebensraten im UICC-Stadium I nach 3 Jahren für die adjuvant vs. neoadjuvant behandelten Patienten betragen 67% vs. 83%. Von 29 Patienten im UICC-Stadium II entwickelten 10 Fernmetastasen oder ein Lokalrezidiv. Neunzehn Fälle waren zensiert (95%CI: 52- 86%, der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit). Nach 3 Jahren waren die progressionsfreien Überlebensraten im UICC- Stadium II 64% für die adjuvant vs. 75% neoadjuvant Behandelten. Im UICC Stadium III entwickelten 27/63 Patienten Fernmetastasen bzw. ein Rezidiv, 36 Fälle waren zensiert (95%CI: 44–61, der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit). Die progressionsfreien Überlebensraten nach 3 Jahren adjuvanter vs. neoadjuvanter Therapie waren 63% vs.30%. Im UICC-Stadium IV entwickelten

9/12 Patienten ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen, zensiert waren 3 Fälle (95%CI: 8–31 der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit). Nach 3 Jahren waren die progressionsfreien Überlebensraten im UICC- Stadium VI für die adjuvant vs. neoadjuvant Behandelten 13% vs. 0%.

Tabelle 14: Progressionsfreie Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der UICC- Stadien unter Berücksichtigung der Therapiemethode, (n: Patientenanzahl)

UICC-Stadium therapeutische Vorgehensweise	n (zensiert)	Anzahl der aufgetre- tenen Lokalrezidive + Fernmetastasen	3-Jahres progressionsfreie Überlebensrate in % (95% CI -)
UICC I			
-adjuvant	3 (2)	1	67 (21 - 97)
-neoadjuvant	9 (8)	1	83 (51 - 65)
-gesamt	12 (10)	2	79 (57 - 86)
UICC II			
-adjuvant	17 (9)	8	64 (46 - 86)
-neoadjuvant	12 (10)	2	75 (34 - 69)
-gesamt	29 (19)	10	65 (52 - 86)
UICC III			
-adjuvant	47 (27)	20	63 (47 - 66)
-neoadjuvant	16 (9)	7	30 (15 - 40)
-gesamt	63 (36)	27	57 (44 - 61)
UICC IV			
-adjuvant	8 (1)	7	13 (6 - 34)
-neoadjuvant	4 (2)	2	0 (10 - 21)
-gesamt	12 (3)	9	10 (8 - 31)

Statistisch deutliche Unterschiede bei der Betrachtung der progressionsfreien Überlebensraten gab es im Gesamtkrankengut abhängig vom UICC-Stadium I-IV ($p=0,027$) und in der neoadjuvanten Gruppe UICC I und II vs. III ($p=0,067$). Der Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens im Gesamtkrankengut und in der adjuvanten Gruppe, bei der Gegenüberstellung von UICC I und II vs. III war jeweils statistisch nicht signifikant ($p=0,214$ und $p=1$). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes traten im Patientenkollektiv am häufigsten Leber und Lungenmetastasen kombiniert auf (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeit und Lokalisation des Auftretens von Fernmetastasen nach Behandlungsabschluss bezogen auf die 116 Patienten des Gesamtkrankengutes

Fernmetastasenlokalisation	Absolute Anzahl	%
Leber	5	4,3
Lunge	7	6,0
Leber und Lunge	19	16,4
Leber und Lunge u. Niere	1	0,8
Leber und Gehirn	2	1,7
Leber und Lymphknoten	2	1,7
Hirn	1	0,8
Niere	1	0,8

6.2 Rezidivanalyse

6.2.1 Lokalrezidivfreie Überlebensraten

Die geschätzte lokalrezidivfreie Überlebensrate bezogen auf das Gesamtkrankengut von 116 Patienten ist in Abbildung 17 dargestellt. Neunzehn von 116 (16%) Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv. Insgesamt waren 97 Fälle zensiert. Innerhalb von 36 Monaten traten 17 Lokalrezidive auf. Nach 3 Jahren betrug die geschätzte lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 79% und nach 5 Jahren noch 75% (95%CI: 77-93).

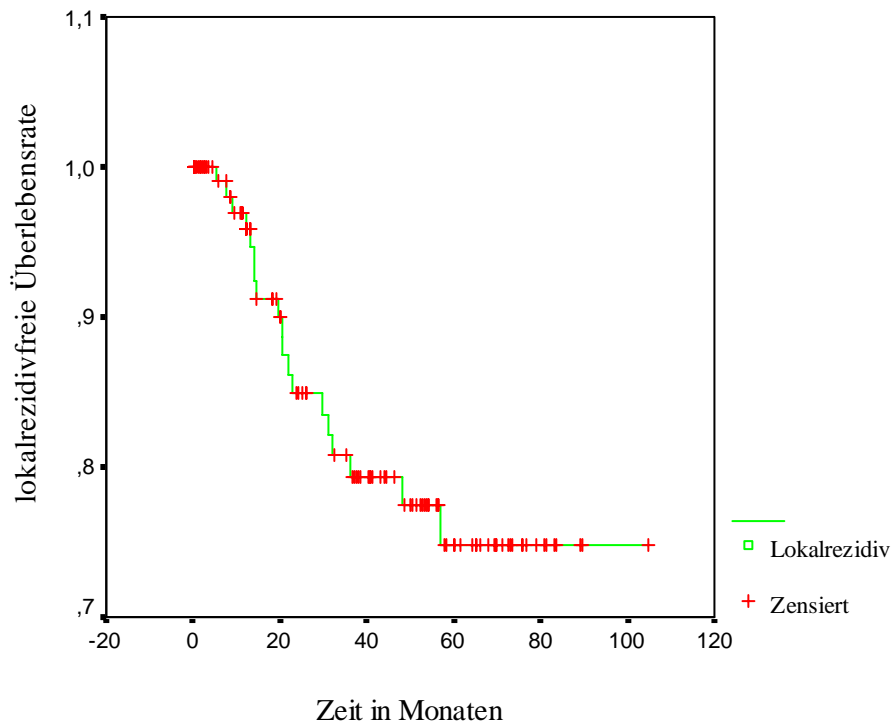


Abbildung 17: Lokalrezidivfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier im Gesamtkrankengut von 116 Patienten

6.2.2 Stadien- und therapieabhängige Rezidivanalyse

Die lokalrezidivfreien Überlebensraten im Vergleich des adjuvanten und neoadjuvanten Vorgehens sind in Abbildung 18 dargestellt. Vierzehn der 75 adjuvant behandelten Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv. Einundsechzig Fälle waren zensiert. Der 95%-Vertrauensbereich der lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit der adjuvanten Patienten im Beobachtungszeitraum beträgt 76–94. Die Wahrscheinlichkeit der adjuvant Behandelten nach 3 Jahren lokalrezidivfrei zu sein war 80% und nach 5 Jahren 74%. Von 41 neoadjuvant Therapierten entwickelten 4 ein Lokalrezidiv, zensiert waren hier 37 Fälle. Der 95%-Vertrauensbereich der lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit der neoadjuvanten Patienten im Beobachtungszeitraum beträgt 51–65. Im Beobachtungszeitraum traten in der Gruppe der neoadjuvant Behandelten alle 4 Lokalrezidive innerhalb der ersten 3 Jahre auf. Die geschätzte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren beträgt für die neoadjuvant therapierten Patienten circa 84%, ebenso nach 5 Jahren. Der Log-Rank-Test stellte im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren fest ($p=0,73$). Innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapieabschluss gab es in jeder Gruppe zwei Ereignisse. Nach 3 Jahren waren in der neoadjuvanten Gruppe 4 Lokalrezidive und in der adjuvanten 12 aufgetreten. Dies ent-

spricht 10% und 16% der Behandelten. Im verbleibenden Beobachtungszeitraum traten bei zwei adjuvant behandelten Patienten nach 48 und 57 Monaten ebenfalls Lokalrezidive auf. Es entwickelten insgesamt 19/116 Patienten (16%) ein Lokalrezidiv. Bei keinem Patient im UICC-Stadium I trat im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv auf (Tabelle 16). Acht von 29 Patienten im Stadium II zeigten Lokalrezidive. Sieben Rezidive wurden von den adjuvant behandelten Patienten entwickelt. Hier war die Wahrscheinlichkeit nach 3 Jahren kein lokoregionäres Rezidiv zu entwickeln 64% und nach 5 Jahren 57% (95% CI: 49-90). Einer der 12 neoadjuvant therapierten Patienten im UICC-Stadium II entwickelte ein Lokalrezidiv. Die 3-Jahres lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 87% (95%CI: 45-72). Im UICC-Stadium III wurden bei 9 von 63 Patienten lokoregionäre Rezidive festgestellt, wobei 5/47 adjuvant therapierte und 4/16 neoadjuvant behandelte Patienten betroffen waren. Die lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 87% für die postoperativ vs. 46% für die präoperativ bestrahlten Patienten. Im UICC-Stadium IV traten 2 Lokalrezidive auf. Betroffen waren adjuvant behandelte Patienten. Die Wahrscheinlichkeit nach 3 Jahren noch lokalrezidivfrei zu sein beträgt für diese Patienten 53% (95%CI:20–72).

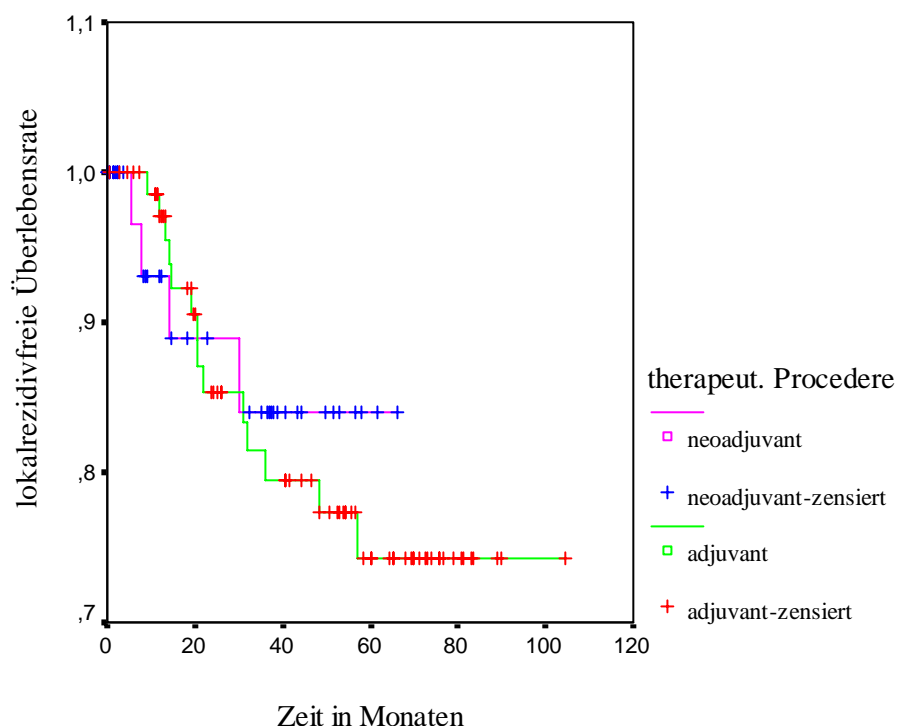


Abbildung 18: Lokalrezidivfreie Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen im Gesamtkrankengut von 116 Patienten, (zensiert: alle Patienten die im Beobachtungszeitraum das Zielkriterium Lokalrezidiv/lokoregionärer Progress nicht auftrat)

Tabelle 16: Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit der UICC- Stadien unter Berücksichtigung der Therapiemethode, (n: Patientenanzahl)

UICC-Stadium therapeutische Vorgehensweise	n (zensiert)	Anzahl der aufgetretene Lokal- rezidive	3-Jahres – lokalrezidiv-freie Rate in % (95% CI –)
UICC I			
-adjuvant	3	0	100
-neoadjuvant	9	0	100
-gesamt	12	0	100
UICC II			
-adjuvant	17 (10)	7	64(49-90)
-neoadjuvant	12 (11)	1	87(45-72)
-gesamt	29	8	70
UICC III			
-adjuvant	47 (42)	5	87(69-82)
-neoadjuvant	16 (12)	4	46(23-51)
-gesamt	63	9	83
UICC IV			
-adjuvant	8 (6)	2	53(20-72)
-neoadjuvant	4 (0)	0	
-gesamt	12	2	

Der Log-Rank-Test zur Prüfung auf signifikante Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven in den einzelnen Behandlungsgruppen erbrachte p-Werte $>0,05$ (adjuvant $p=0,66$; neoadjuvant $p=0,059$). Es bestand kein signifikanter Unterschied.

Im UICC-Stadium I trat im Beobachtungszeitraum in keinem Fall ein Lokalrezidiv auf. Im UICC-Stadium II waren nach 3 Jahren noch 64% der adjuvant behandelten lokalrezidivfrei vs. 87% Lokalrezidivfreiheit der neoadjuvant behandelten.

Im UICC-Stadium III waren nach 3 Jahren noch 87% der adjuvant behandelten Patienten lokalrezidivfrei die 3-Jahresüberlebensrate für diese Gruppe beträgt aber nur 70%. Für die neoadjuvant Therapierten im Stadium III beträgt die errechnete Lokalrezidivfreiheit nach 3 Jahren 46%. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied.

Im UICC-Stadium IV trat nur in zwei adjuvanten Fällen ein Lokalrezidiv auf (nach 12 und 21 Monaten). 5 weitere Patienten dieser Gruppe hatten einen Krankheitsprogress im Sinne von neu aufgetretenen Fernmetastasen. In der neoadjuvanten Gruppe gab es kein Lokalrezidiv, es

traten 2-mal Fernmetastasen auf (nach 12 und 18 Monaten). Es ist zu beachten, dass alle 4 Patienten dieser Gruppe innerhalb der ersten 3 Jahre verstarben.

Lymphbahninvasion und Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs

Als prognostischer Faktor für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs ist eine positive Lymphbahninvasion seit langem bekannt. Im hier untersuchten Krankengut ist dieser Zusammenhang auch festzustellen (Abbildung 19). Für Patienten ohne Lymphbahninvasion betrug die lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten 87%. Lag jedoch eine Lymphbahninvasion vor, so war die lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten 72%. Der Unterschied für das Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion ist statistisch nicht signifikant ($p=0,413$).

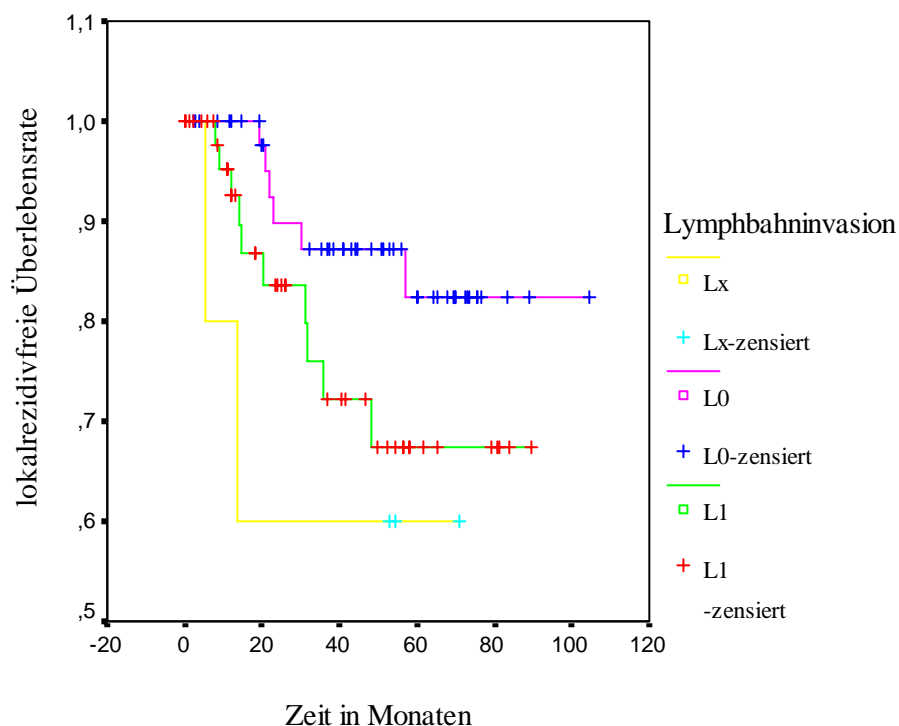


Abbildung 19: Lokalrezidivfreie Überlebensraten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der histologisch bestimmten Lymphbahninvasion, (Lx: Lymphbahninvasion nicht beschrieben, L0: keine Lymphbahninvasion, L1: Lymphbahninvasion, zensiert: alle Patienten bei denen im Beobachtungszeitraum kein Lokalrezidiv/ lokoregionärer Progress auftrat)

6.2.3 Charakteristik der Lokalrezidivpatienten

Von den Patienten, welche ein Lokalrezidiv entwickelten, waren 8 (42%) weiblichen und 11 (58%) männlichen Geschlechts. Die UICC-Stadienverteilung war wie folgt: UICC-Stadium II war 8 (42%), UICC III 9 (47%) und UICC IV 2-mal (11%) vertreten. Bei 10 Patienten (53%) beschrieben die Pathologen zum Zeitpunkt der Erstbehandlung eine Lymphgefäßinvasion. Der regionäre Lymphknotenbefall entsprach in 8 Fällen (42%) einem N0, in 7 Fällen (37%) einem N1 und in 4 Fällen (21%) einem N2 Status. Den Pathologieberichten war zu entnehmen, dass 16-mal ein R0-Status vorlag, 1-mal R1 und in 2 Fällen R2. Kontinenserhaltend mittels anteriorer Rektumresektion wurden 47% der Lokalrezidivpatienten behandelt (Tabelle 17). Das histopathologische Grading ergab für 14 Patienten (74%) einen G2-Tumor und für 5 Patienten (26%) einen G3-Tumor. Dreizehn (68%) der 19 Lokalrezidivpatienten waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes gestorben.

Tabelle 17: Angewandte Operationsmethoden bei 19 Patienten mit lokalem Rezidiv des Rektumkarzinoms, (ARR: anteriore Rektumresektion, APR: abdomino-perineale Rektumextirpation)

OP-Methode	Anzahl absolut (%)
ARR	9 (48)
APR	7 (37)
ARR + Blasenteilresektion	1 (5)
ARR + Gynäkologische Totaloperation	1 (5)
APR + Scheidenhinterwandresektion	1 (5)

Betrachtet man die Lokalisation der Lokalrezidive, so ist festzustellen, dass die Mehrzahl prä-sakral beziehungsweise am Beckenboden lokalisiert sind. Dies trifft sowohl für die neoadjuvant als auch für die adjuvant Behandelten zu. Rezidive im Bereich der Anastomose traten hingegen nur in der Gruppe der postoperativ bestrahlten Patienten auf (Tabelle 18).

Tabelle 18: Lokoregionäres Rezidivmuster unter Berücksichtigung des Therapieverfahrens bezogen auf das Gesamtkrankengut von 116 Patienten

Rezidivmuster	adjuvant n=75 (%)	neoadjuvant n=41 (%)
total	14 (19)	5 (12)
Präsakrales Rezidiv		
- mit Organbefall und LK		2 (5)
- mit Organbefall	6 (8)	1 (2)
Beckenbodenrezidiv		
- mit Organbefall und LK		1 (2)
- mit Organbefall	3 (4)	1 (2)
- ohne Organbefall	1 (nicht im Feld) (1)	
Rezidiv an der Anastomose	4 (im Feld) (5)	

Eine detaillierte Übersicht der neoadjuvant behandelten Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv auftrat gibt Tabelle 19. Mit Gesamtdosen kleiner oder gleich 32Gy wurden 4 dieser Patienten behandelt. Bei einer Patientin musste die Chemotherapie aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen werden. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren neben dem Lokalrezidiv in 4 Fällen auch Fernmetastasen neu nachweisbar.

Tabelle 19: Übersicht über die einzelnen neoadjuvant behandelten Patienten mit Lokalrezidiv

Alter bei Therapiebeginn in Jahren	m/w	UICC-Stadium	R-Status	OP-Methode (Chemotherapie)	GD- im ehemaligen Tumorbett	Zeit (in Monaten) bis Lokalrezidiv auftrat	Lokalrezidiv Lokalisation	MTS
47	w	III	0	ARR mit Uterus- u. Adnexextirpation (ja)	45Gy	14	Beckenwandrezidiv mit LK - und Vaginalstumpf-infiltration	Hep Pul
40	m	II	0	ARR (ja)	25,6Gy	8	Steißbeinspitze	
55	w	III	0	APR + Resektion der Scheidenhinterwand (ja)	32Gy	5	Infiltration des Sakrum der Harnblase und des Scheidenstumpfes	Hep Hirn LK

Alter bei Therapiebeginn in Jahren	m/w	UICC-Stadium	R-Status	OP-Methode (Chemotherapie)	GD- im ehemaligen Tumorbett	Zeit (in Monaten) bis Lokalrezidiv auftrat	Lokalrezidiv Lokalisation	MTS
52	w	III	0	APR (ja)	32Gy	23	Präsakral re. Infiltration os ileum, (im Feld)	Hep Pul
40	w	III	0	APR (Abbruch wegen massiver Unverträglichkeit)	27,2Gy	30	extraluminal., ventral der 5.SakralWK mit ossärer +intraspinaler Ausdehnung, Destruktion LWK5, Acetabulum li. + os ileum re.	Hep Pul

Fortsetzung Tabelle 19. 1; (ARR: anteriore Rektumresektion, APR: abdomino-perineale Rektumextirpation, Hep: Leber, Pul: Lunge, LK: Lymphknoten, GD: Gesamtdosis, R-Status: Resektionsstatus, WK: Wirbelkörper, LWK: Lendenwirbelkörper, MTS: Metastase, m: männlich, w: weiblich)

In Tabelle 20 findet sich die spezielle Charakteristik der adjuvant behandelten Lokalrezidivpatienten. Sechs Patienten erhielten eine alleinige Radiotherapie. Der Anteil an einer synchronen Fernmetastasierung beträgt 50% und ist somit geringer als bei den neoadjuvant Behandelten mit 80%. In 3 Fällen lag keine R0-Resektion vor.

Tabelle 20: Übersicht über die einzelnen adjuvant behandelten Patienten mit Lokalrezidiv

Alter bei Therapiebeginn in Jahren	m/w	UICC-Stadium	R-Status	OP-Methode (Chemotherapie)	GD- im ehemaligen Tumorbett	Zeit (in Monaten) bis Lokalrezidiv auftrat	Lokalrezidiv Lokalisation	MTS
59	m	IV	2	ARR (ja)	50,4Gy	21	präsakral mit Infiltration von Harn –u Samenblase u. Prostata (im Feld)	
63	w	III	0	APR (abgelehnt)	54Gy	21	Vaginalstumpf, Infiltration von Kreuz- und Steißbein (im Feld)	Hep
52	m	II	0	APR (ja)	50Gy	57	Kreuzbein und Harnblase (im Feld)	
59	m	III	0	ARR mit Blasen- teilresektion (ja)	54Gy	48	Bauchwand, suprapubisch (außerhalb des Feldes)	

Alter bei Therapiebeginn in Jahren	m/w	UICC-Stadium	R-Status	OP-Methode (Chemotherapie)	GD- im ehemaligen Tumorbett	Zeit (in Monaten) bis Lokalrezidiv auftrat	Lokalrezidiv Lokalisation	MTS
54	w	II	0	ARR (nein)	46Gy	19	Präsakral mit Infiltration von Uterus u. Vagina (im Feld)	Pul
59	m	II	2	APR (ja)	50,4Gy	13	Harnblasenhinterwand und –boden u. Penis-schaft (im Feld)	Hep Pul
76	m	III	0	APR (ja)	50,4Gy	31	Harnblase u. Ureteren (im Bereich der cranialen Feldgrenze)	
80	w	III	0	APR (abgelehnt)	46Gy	32	Scheide, Urethra (im Feld)	Hep Pul
66	m	II	1	ARR (abgelehnt)	46Gy	15	endoluminal an der Anastomose (im Feld)	
58	w	IV	0	ARR (abgelehnt)	46Gy	12	Anastomose (im Feld)	Hep PUL
56	m	II	0	APR (abgelehnt)	50,4Gy	14	ehemaliges Tumorbett (im Feld)	PUL
66	m	II	0	ARR (ja)	50,4Gy	9	endoluminal im Bereich der Anastomose (im Feld)	
55	m	II	0	ARR (ja)	50,4Gy	22	endoluminal im Bereich der Anastomose (im Feld)	Hep Pul
66	m	III	0	ARR+ Blasen-teilresektion (ja)	50,4Gy	36	Harnblasenrest u. Infiltration der Samenbläschen (im Feld)	

Fortsetzung Tabelle 20. 1; (ARR: anteriore Rektumresektion, APR: abdomino-perineale Rektumextirpation, Hep: Leber, Pul: Lunge, LK: Lymphknoten, GD: Gesamtdosis, R-Status : Resektionsstatus, WK : Wirbelkörper, LWK: Lendenwirbelkörper, MTS : Metastase, m: männlich, w: weiblich)

6.3 Frühnebenwirkungen

6.3.1 Blutbildveränderungen

In die Beurteilung der Frühnebenwirkungen konnten alle 116 (100%) Patienten einbezogen werden.

Die Radio-/Radiochemotherapie wirkte sich im Therapieverlauf auf ausgewählte Parameter des blutbildenden Systems wie folgt aus.

Leukozyten: Zu Therapiebeginn hatten 108 (93%) der Patienten normale Leukozytenwerte, bei 8 (7%) lag eine leichte Leukozytose vor. In der Mitte der Therapie war eine Leukopenie Grad I nach WHO bei 36 (31%) der Patienten nachweisbar, Grad II bei 7 der Behandelten (6%). Ein Patient (0,9%) hatte eine Leukopenie Grad III. Zum Ende der Therapie war bei 24 (21%) der Patienten noch eine Leukopenie Grad I nachweisbar und bei 8 (7%) der Behandelten eine Leukopenie Grad II.

Hämoglobin: Die prätherapeutische Hämoglobinkonzentration lag bei 104 (90%) der Patienten im Normalbereich, 12 (10%) wiesen eine leichte Anämie auf. Zur Therapiehalbzeit hatten 7 (6%) der Patienten eine Grad I- und 3 (3%) eine Grad II-Toxizität. Nach Beendigung der Therapie stellte man bei 12 (12%) der Patienten eine Grad I- und bei 2 (2%) eine Grad II-Nebenwirkung fest.

Thrombozyten: Sechzehn (14%) der Patienten hatten zu Therapiebeginn eine Thrombozytose. Ein Patient (1%) hatte eine leichte Thrombozytopenie. Alle anderen 99 (85%) Patienten hatten Normalwerte. In der Mitte der Therapie hatten 12 (10%) Patienten eine Grad I- und 1 (1%) eine Grad III- Thrombozytopenie. Bei 7 (6%) der Patienten bestand die schon zu Therapiebeginn bestehende Thrombozytose fort. Am Ende der Therapie ließ sich bei einem Patienten noch eine Thrombozytopenie Grad I nachweisen. Bei 7 (6%) blieb eine Thrombozytose bestehen. Alle anderen 108 (93%) Patienten zeigten keine Auffälligkeiten der Thrombozytenkonzentration.

6.3.2 Akute Hautreaktionen

Die Verteilung der unterschiedlichen Schweregrade der Hautreaktionen nach WHO-Kriterien im Bestrahlungsfeld sind in Tabelle 21 dargestellt. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen traten bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von akuten Hautreaktionen im Bestrahlungsfeld signifikante Unterschiede auf ($p < 0,005$). Adjuvant behandelte Patienten hatten signifikant mehr Nebenwirkungen WHO-Grad II und III ($p < 0,005$).

Tabelle 21: Akuttoxizität der Radio-/Radiochemotherapie der Haut im Bestrahlungsfeld im Gesamtkrankengut von 116 Patienten; (n: Patientenanzahl)

akute Hautreaktionen im Bestrahlungsfeld	WHO-Grad 0 n (%)	WHO-Grad I n (%)	WHO-Grad II n (%)	WHO-Grad III n (%)
total	33 (28)	47 (41)	33 (28)	3 (3)
adjuvant	5 (7)	36 (48)	31 (41)	3 (4)
neoadjuvant	28 (68)	11 (27)	2 (5)	

Mukositiden vom WHO-Grad III-IV waren in 4 Fällen, vom WHO-Grad II-III in 8 Fällen dokumentiert. Dies entspricht 4% und 8% bezogen auf alle Patienten ($n=104$) die wenigstens zeitweise eine kombinierte RChT erhielten. (Ein neoadjuvant und 11 adjuvant behandelte Patienten lehnten eine Chemotherapie ab.)

Ein **Hand-Fuß-Syndrom** in voller Ausprägung wurde in 3 Fällen (3%) und von milderem Verlauf in 6 Fällen (6%) beschrieben (bezogen auf $n=104$).

6.3.3 Gastrointestinale Frühreaktionen

Die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Schweregrade gastrointestinaler Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö ist in Tabelle 22 dargestellt. Daraus geht auch hervor, dass der Anteil an Durchfällen insgesamt und besonders an Grad III-IV Diarrhöen bei den neoadjuvant behandelten Patienten am größten war. Die Häufigkeit des Auftretens akuter gastrointestinaler Nebenwirkungen zeigte bezüglich der unterschiedlichen Therapieverfahren keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Tabelle 22: Akuttoxizitäten der Radiochemotherapie im Gastrointestinaltrakt im Gesamtkrankengut von 116 Patienten; (n: Patientenanzahl)

Akuttoxizität im Gastrointestinaltrakt	WHO-Grad 0 n (%)	WHO-Grad I n (%)	WHO-Grad II n (%)	WHO-Grad III n (%)	WHO-Grad IV n (%)
Erbrechen					
total	107 (92)	9 (8)			
adjuvant	67 (89)	8 (11)			
neoadjuvant	40 (98)	1 (2)			
Übelkeit					
total	69 (60)	47 (41)			
adjuvant	46 (61)	29 (39)			
neoadjuvant	23 (56)	18 (44)			
Diarrhö					
total	41 (35)	43 (37)	28 (24)	3 (3)	1 (1)
adjuvant	32 (43)	25 (33)	18 (24)		
neoadjuvant	9 (22)	18 (44)	10 (24)	3 (7)	1 (2)

6.3.4 Frühreaktionen der Harnblase

Zugrunde liegen die subjektiven Angaben der Patienten im Hinblick auf Miktionsbeschwerden wie zum Beispiel Dysurie, Pollakisurie und eine Urge-Symptomatik als Zeichen einer therapiebedingten Schädigung der Harnblase. Infektionen der ableitenden Harnwege wurden hier nicht berücksichtigt. Aus Tabelle 23 geht hervor, dass die adjuvant therapierten Patienten häufiger unter Grad II-Nebenwirkungen der Harnblase litten. Nach dem Fischer-Exakt-Test ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,088$).

Tabelle 23: Akuttoxizität an der Harnblase im Gesamtkrankengut von 116 Patienten; (n: Patientenanzahl)

Akuttoxizität an der Harnblase	WHO-Grad 0 n (%)	WHO-Grad I n (%)	WHO-Grad II n (%)
Total	84 (72)	22 (19)	9 (8)
Adjuvant	49 (65)	17 (23)	9 (8)
Neoadjuvant	36 (88)	5 (12)	

6.3.5 Akute Allgemeinreaktion am Beispiel des Körpergewichtes

Im Verlauf der Radio-/Radiochemotherapie war das Körpergewicht in 21 (18%) Fällen konstant. In 59 (51%) Fällen kam es zu einer Gewichtsabnahme um bis zu 5% des Ausgangsgewichtes, in 17 (15%) Fällen zu einer Gewichtszunahme um bis zu 5% des Ausgangsgewichtes. Gewichtsänderung um $\pm 5\%$ des Ausgangsgewichtes entsprechen laut WHO-Kriterien Grad 0. Gewichtsabnahmen vom WHO-Grad I traten bei 14 (12%) der Patienten auf und vom Grad II nur in einem Fall. Eine Gewichtszunahme vom Grad I hatten 3 Patienten und vom Grad II ein Patient. In Tabelle 24 sind die Häufigkeiten der Schweregrade der Körpergewichtsänderung nach WHO-Kriterien dargestellt.

Tabelle 24: Körpergewicht im Verlauf der Radio-/Radiochemotherapie im Gesamtkrankengut von 116 Patienten; (n: Patientenanzahl)

Körpergewicht im Verlaufe der RChT	WHO-Grad 0 n (%)	WHO-Grad I n (%)	WHO-Grad II n (%)
Gewichtskonstanz	21 (18)		
Gewichtsabnahme	59 (51)	14 (12)	1 (1)
Gewichtszunahme	17 (15)	3 (2)	1 (1)

6.4 Postoperative Komplikationen der neoadjuvanten Patienten

Insgesamt trat bei 7/41 Patienten (17%) eine Insuffizienz der Anastomose auf. Eine Relaparotomie erfolgte bei vier dieser Patienten, welche innerhalb von 8-73 Tagen zumeist im septischen Schock mit Multiorganversagen verstarben. Bei weiteren 4 Patienten (10%) kam es peri- oder postoperativ zu Blutungskomplikationen. Eine Patientin davon verstarb 24 Stunden postoperativ, weil sie aus religiösen Gründen die Verabreichung von Blutkonserven ablehnte. Ein anderer Patient entwickelte eine Sepsis und starb am 51. postoperativen Tag an Nierenversagen und Herzrhythmusstörungen. Eine weitere Patientin entwickelte nach den massiven Blutverlusten ein Lungenödem und verstarb am ARDS und Nierenversagen nach 36 Tagen postoperativ. In einem Fall wachte der Patient aus der Narkose nicht mehr auf und starb nach 8 Tagen im Koma.

6.5 Spätnebenwirkungen der Radio-/Radiochemotherapie

Elf Patienten (9,5%) verstarben innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Radio-/Radiochemotherapie bzw. postoperativ. Sie fallen aus der Beurteilung der Spätnebenwirkungen heraus. In die Auswertung der Spätnebenwirkungen wurden somit 105 Patienten einbezogen.

6.5.1 Spätnebenwirkungen am blutbildenden System und solide Zweittumoren

Im Beobachtungszeitraum trat bei keinem Patienten eine maligne Erkrankung des Blutbildenden Systems auf.

Ein Patient erkrankte 39 Monate nach Abschluss der Radiochemotherapie an einem Glioblastom.

Ein Harnblasenkarzinom stellte sich bei einem Patienten 90 Monate nach Ende der Bestrahlung ein. Dieser Patient hatte eine adjuvante RChT mit einer Gesamtdosis von 46Gy erhalten.

6.5.2 Spätreaktionen an der Haut im Bestrahlungsgebiet

Beschrieben wurde einmal eine Hautatrophie (0,9%), drei mal eine Hyperpigmentierung (2,8%) und in zwei Fällen (1,9%) das gemeinsame Auftreten von Atrophie und Hyperpigmentierung der Haut im Bestrahlungsfeld. Diese chronischen Strahlenfolgen entsprechen Grad I chronischer Strahlenreaktionen nach EORTC/RTOG.

6.5.3 Spätnebenwirkungen am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt

Der prozentuale Anteil an Darm- und Ureterstenosen ist bei den adjuvant behandelten Patienten höher als bei den neoadjuvant therapierten (Tabelle 25). Der Fischer-Exakt-Test konnte aber keinen signifikanten Unterschied nachweisen, da die Zahl der Ereignisse zu gering war. Bei 16 (15%) Patienten konnte eine chronische Diarrhö EORTC/RTOG Grad I-II festgestellt werden. Schwerer gradige chronische Diarrhöen wurden nicht beobachtet. In der Gruppe der neoadjuvanten Patienten traten mehr chronische Diarrhöen auf (38% vs. 4%). Dieser Unterschied ist nach dem exakten Test nach Fisher höchst signifikant ($p < 0,001$). Eine chronische Zystitis wurde bei 11 (11%) Patienten beobachtet, sie trat signifikant häufiger bei adjuvant therapierten (10 vs. 1, zu neoadjuvant) auf. Eine neurogene Blasenentleerungsstörung wurde bei zwei Patienten beschrieben. Klinisch relevante, meist einseitige, Ureterstenosen mit der Entwicklung einer Harnstauungsniere wurden bei 11 (11%) Patienten beobachtet. Zwei Patientinnen entwickelten Fisteln (1 rektovaginale und 1 vesikovaginale). Darmstenosen traten im Nachbeobachtungszeitraum 10-mal (10%) auf. Es waren 8 adjuvant und 2 neoadjuvant behandelte Patienten betroffen. Der Grad der Ausprägung war unterschiedlich, so konnten 8

Fälle konservativ behandelt werden (EORTC/RTOG Grad II). In 2 Fällen war eine chirurgische Intervention unvermeidlich (EORTC/RTOG Grad III). Ein Dünndarmileus entwickelte sich in einem Fall 4 Monate nach der primären Operation. Der Patient wurde erneut chirurgisch versorgt, verstarb aber nach Entwicklung einer Peritonitis im Septischen Schock am Multiorganversagen. Ein weiterer Patient zeigte 5 Jahre nach der neoadjuvanten RChT und APR einen Bridenileus. Es erfolgte eine chirurgische Adhäsiolyse. Postoperativ kam es jedoch zu Nachblutungen. Der Patient verstarb am 7. postoperativen Tag an Multiorganversagen bei Sepsis.

Tabelle 25: Spätnebenwirkungen/chronifizierte Folgen am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt bei 105 Patienten; (n: Patientenanzahl)

Therapiespätfolgen am Gastrointestinaltrakt	adjuvant Therapierte (n=71) n (%)	neoadjuvant Therapierte (n=34) n (%)	total (n=105) n (%)
chronische Obstipation	4 (6)	0	4 (4)
chronische Diarrhö	3 (4)	13 (38)	16 (15)
chronische Proktitis	8 (11)	4 (12)	12 (11)
chronische Kolitis	1 (1)	2 (6)	3 (3)
Fistelbildungen:			
- rektovaginal	1 (1)	0	1 (1)
- vesikovaginal	0	1 (3)	1 (1)
Darmstenose	8 (11)	2 (6)	10 (10)
Ureterstenose	10 (14)	1 (3)	11 (11)
chronische Zystitis	10 (14)	1 (3)	11 (11)

Bei zwei Patienten die kontinenzerhaltend operiert wurden, trat wegen perioperativer Sphinkterverletzung Inkontinenz ein. Ein Zusammenhang mit der Strahlentherapie ist unwahrscheinlich.

7 Diskussion

7.1 Methoden und Statistik

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Therapieergebnisse im Hinblick auf das Überleben, den Erkrankungsprogress, sowie therapiebedingte Nebenwirkungen nach einer adjuvanten bzw. einer neoadjuvanten Radio-/Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom retrospektiv zu erfassen, auszuwerten und soweit möglich, miteinander zu vergleichen. Ein solcher Vergleich ist retrospektiv nur sehr schwer möglich, da die Verteilung von Prognoseindikatoren zwischen postoperativ bestrahlten Patienten mit klarem pathologischen Staging und präoperativ bestrahlten Patienten nicht kontrollierbar ist. Außerdem ist die Gefahr eines Fehlers zweiter Art sehr groß es besteht folglich die Möglichkeit tatsächliche Unterschiede in der Inzidenz von Nebenwirkungen zu übersehen. Abhängig ist dieser Fehler von der Patientenzahl und von der absoluten Größe des Unterschiedes. Allgemein gilt ein willkürliches Signifikanzniveau von 5% ($p=0,05$). Dies ist gleichbedeutend mit dem Risiko von 5%, einen vorhandenen Unterschied nicht als solchen wahrzunehmen. Die Patientenzahl die benötigt wird, um auf diesem Signifikanzniveau einen definierten Anstieg der Inzidenz nicht zufällig zu übersehen, kann berechnet werden. Bei einem Anstieg der Inzidenz von 1% auf 10% müssen beispielsweise mindestens 100 auswertbare Patienten in jedem Therapiearm sein. Um kleinere Unterschiede aufzuspüren, bedarf es noch mehr Patienten (Inzidenzanstieg von 1% auf 3% z.B. 1000 Patienten pro Therapiearm). Bedenkt man, dass das Kollektiv über mindestens 5 Jahre nachbeobachtet werden soll, liegen die Zahlen noch höher. Konkret bedeutet dies, dass ein Vergleich von Komplikationsraten zweier unterschiedlicher Therapieansätze nur in multizentrischen prospektiven Studien sinnvoll ist [Dörr et al., 1995]. Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, mit einem kleinen Patientenkollektiv und dementsprechend noch kleineren Behandlungsgruppen, ist ein Fehler zweiter Art nicht auszuschließen. Wie für alle retrospektiven Auswertungen bestehen noch andere nicht zu vernachlässigende Einschränkungen. Diese liegen vor allem darin, dass man nur mit dem zur Verfügung stehenden Datenmaterial arbeiten kann, so dass trotz bestmöglicher Bemühung mit einem Informationsverlust zu rechnen ist.

Das Patientengut ist quasi vorgegeben, und da keine Randomisierung zum Beispiel im Hinblick auf das angewendete therapeutische Vorgehen erfolgte, fehlt eine direkte Vergleichsgruppe. Das Kollektiv der Patienten ist sehr inhomogen und daraus ergeben sich relativ kleine Gruppen wie beispielsweise in den einzelnen Erkrankungsstadien. Im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen tritt eigentlich der Einzelfall in seiner Bedeutung hinter die Betrachtung

des Patientengutes zurück. In der vorgelegten Analyse ist dies so nicht der Fall, da eben das Kollektiv klein und inhomogen ist. Dies wirkt sich negativ auf Signifikanzvergleiche aus, da eben für bestimmte Testverfahren eine Mindestanzahl von Patienten oder Ereignissen vorhanden sein muss, um verlässliche Ergebnisse zu gewinnen (siehe Fehler zweiter Art).

Problematisch ist auch die strenge Unterscheidung zwischen therapie-, krankheits- oder tumorbedingten Effekten. Außerdem können in der klinischen Bewertung noch andere Schwierigkeiten auftreten, wie z. B. dass typische Symptome nur semiquantitativ oder phänomenologisch unterteilt werden können, oder dass radiologisch nachweisbare Effekte klinisch stumm sind. Ein sehr ungenau fassbarer Therapieeffekt ist das sogenannte „Recallphänomen“. Es kann in verschiedener Ausprägung nach einer RChT als Späteffekt am Normalgewebe auftreten, wobei es einer Therapiemodalität zugeordnet wird, aber sowohl Radio- oder Chemotherapie alleine als auch beiden Modalitäten zusammen können diesen Späteffekt auslösen, ohne dass sich zuvor stärkere Akutreaktionen entwickelt haben müssen [Rubin and Casarett 1968]. Die Auswertung der therapiebedingten Nebenwirkungen retrospektiv ist ein sehr schwieriges Unterfangen, da man sich auf eine exakte Dokumentation verlassen muss, aber nicht wirklich kann. Trotz Anwendung klinisch etablierter Klassifikationen (WHO-, CTC-, EORTC/RTOG-Klassifikation) für die Früh- und Spättoxizitäten ist gerade bei der retrospektiven Analyse eine subjektive Verzerrung besonders der gering gradigen Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen.

Die Erfassung sollte daher grundsätzlich prospektiv erfolgen. Vor Therapiebeginn müssen bereits vorliegende Symptome festgestellt werden. Eine engmaschige Erhebung der Nebenwirkungen sollte in zweiwöchigen Abständen erfolgen. Ein individuell abgestimmter Nachsorgeplan sollte auch von Seiten der Patienten eingehalten werden. Einheitliche Erhebungsbögen zur praktischen Durchführung der Dokumentation sind sehr sinnvoll. Alle Organsysteme und Symptome sollten in einem quantalen und qualitativen (Schweregrade) Raster durch einen Zahlenschlüssel erfasst werden. Diese hohen Qualitätskriterien immer einzuhalten ist angesichts fehlender finanzielle Mittel und dem damit verbundenem Personalmangel im klinischen Alltag nur schwer einzuhalten.

7.2 Überlebensraten

Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten beträgt nach 3 Jahren 63% und nach 5 Jahren 55%. Die Überlebensraten nach 3 Jahren in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen betragen für die neoadjuvant therapierten Patienten 56% und für die adjuvant therapierten 65%. Das etwas schlechtere Abschneiden der neoadjuvant Therapierten (welches statistisch nicht signifikant war) hat seine Ursache am wahrscheinlichsten in der höheren postoperativen Mortalität der neoadjuvant Behandelten. Die hauptsächliche Diskussion des Überlebens soll vor allem die UICC- Stadien II und III betreffen, denn für diese Fälle ist ein Literaturvergleich am besten möglich und sinnvoll, da die meisten großen Studien nur Patienten in diesen Krankheitsstadien einschließen. Das UICC-Stadium I hat per se eine günstige Prognose, nach 3 Jahren ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für diese Patienten 83%. Das UICC-Stadium IV hat eine sehr schlechte Prognose. Dies spiegelt sich mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 8% nach 3 Jahren in dieser Analyse wider. Betrachtet man die 3-Jahresüberlebensraten abhängig vom UICC-Stadium, so ist die Überlebenswahrscheinlichkeit im UICC-Stadium II 68% und für das UICC-Stadium III 63%. In der vorliegenden Arbeit können aufgrund der für einen Teil der neoadjuvanten Patienten zu geringen Nachbeobachtungszeit hauptsächlich die 3-JÜLR angegeben werden. Im Therapiegruppenvergleich ist die 3-JÜLR für das UICC-Stadium II 66% vs. 70% (neoadjuvant vs. adjuvant) nicht signifikant verschieden. Für das UICC-Stadium III 42% vs. 70% (neoadjuvant vs. adjuvant) ist der Unterschied zwar deutlicher, aber statistisch nicht signifikant ($p=0,56$). Im Literaturvergleich findet man im Bezug auf die 3-Jahresüberlebensraten für ein neoadjuvantes Vorgehen in den UICC- Stadien II und III Ergebnisse, die unseren Ergebnissen ähnlich, teilweise etwas besser sind. So publizierten Chen et al. 1994 eine 3-JÜLR von 68% für eine neoadjuvante Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (RChT mit 5-FU während der Bestrahlung, GD 45Gy + Boost von 10Gy) [Chen et al., 1994]. Movsas et al. berichteten 1998 von einer 3-JÜLR von 82%, bei Patienten die eine neoadjuvante RChT mit 5-FU als Dauerinfusion und einer hoch dosierten Bestrahlung von 45Gy sowie einen Boost von bis zu 16,8Gy erhielten [Movsas et al., 1998]. Die 5-JÜLR für alle Patienten im Stadium II beträgt 64% und im UICC-Stadium III 51%. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa denen großer Untersuchungen, zum Beispiel dem OP + postoperativen RChT- Arm der GITSG-Studie (1986), hier betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren 59% [Douglass et al., 1986 (GITSG-Studie)]. Tveit et al. publizierten 1997 5-JÜLR für Rektumkarzinompatienten des Stadiums Dukes B und C nach OP und adjuvanter RChT von 64% [Tveit et al., 1997]. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren,

die Krook et al. 1991 in ihrer Arbeit zur adjuvanten Therapie des Hochrisiko- Rektumkarzinoms veröffentlichten, beträgt 57% und ist auch mit unserem Ergebnis vergleichbar [Krook et al., 1991].

Als wichtige Prognosefaktoren, die Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nehmen, sind das Tumorstadium, Lokalisation, Invasionstiefe, die Tumorausbreitung und der Malignitätsgrad, sowie auch die Radikalität und Qualität der chirurgischen Versorgung bekannt. Schwierig ist dabei, die Bedeutung der einzelnen Faktoren einzuschätzen. Entsprechend werden diese in der internationalen Literatur teilweise recht kontrovers diskutiert. Aufgrund der verschiedenen Varianten zur Darstellung des Überlebens (z. B. statistische Alterskorrektur, Ausklammerung der postoperativen Letalität, unterschiedliche Schätzverfahren) ist ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Zentren problematisch.

Wenn auch aufgrund der geringen Fallzahl, der großen Anzahl zensierter Fälle, sowie der kurzen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten für einige Patienten, keine allgemeingültigen Aussagen zu treffen sind, so lässt sich für die untersuchte Patientengruppe an der FSU- Jena feststellen, dass die hier erzielten Ergebnisse der Überlebensanalyse den Vergleich mit anderen Zentren standhalten.

Progressionsfreies Überleben

Innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der primären Therapie hatten 18 Patienten einen Krankheitsprogress (Lokalrezidiv u./o. Fernmetastasen). Dies entspricht 16% der Patienten. Während im UICC-Stadium I die progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren für die adjuvant Behandelten mit 67% vs. 83% der neoadjuvanten Gruppe schlechter war, und im UICC-Stadium II ein ähnliches Ergebnis mit 64% vs. 75% vorlag, war in den Stadien III und IV eine Umkehr der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit zu Gunsten der adjuvant Therapierten zu beobachten (UICC III: 63% vs. 30% Progressionsfreiheit nach 3 Jahren). Der Log-Rank-Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen Krankheitsstadien, unabhängig vom therapeutischen Procedere ($p=0,027$). In der adjuvanten und neoadjuvanten Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Krankheitsprogresses in den unterschiedlichen Krankheitsstadien nachgewiesen werden ($p=0,107$ und $p=0,187$). Statistisch deutliche Unterschiede bei der Betrachtung der progressionsfreien Überlebensraten gab es im Gesamtkrankengut abhängig vom UICC-Stadium I-IV ($p=0,027$) und in der neoadjuvanten Gruppe UICC I und II vs. III ($p=0,067$). Der Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens im Gesamtkrankengut und in der adjuvanten Gruppe, bei der Gegenüberstellung von UICC I und II vs. III war jeweils sta-

tistisch nicht signifikant ($p=0,214$ und $p=1$). Aufgrund der geringen Patientenzahl sollte dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes traten im Patientenkollektiv am häufigsten kombinierte Leber und Lungenmetastasen auf (16,4%). Die totale Fernmetastasierungsrate in unserer Analyse beträgt 33%. Diese entspricht den Erkrankungsprogressionsraten in der Literatur, z.B. in der GITSG-Studie [Douglass et al., 1986, (GITSG-Studie)]. Hier beträgt sie 26% und in einer norwegischen Studie 33% [Tveit et al., 1997]. In der NCCTG Studie lag die Fernmetastasierungsrate bei 29% [Krook et al., 1991].

7.3 Lokalrezidivrate

Die Rate der aufgetretenen Lokalrezidive im Beobachtungszeitraum war insgesamt 19/116 (16%). Berücksichtigt man die 11 Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Radio-/Radiochemotherapie verstarben, so beträgt die Lokalrezidivrate 18% (19/105). Von den Patienten mit einem Lokalrezidiv verstarben im Beobachtungszeitraum 13/19 (68%). Die Geschlechterverteilung war 8 Frauen und 11 Männer. Ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten 14/71 (19,7%) der adjuvant und 5/34 (14,7%) der neoadjuvant therapierten Patienten. Hinsichtlich der Stadienverteilung ist zu bemerken, dass im UICC-Stadium I keine und im Stadium IV 2 Lokalrezidive auftraten. Für die Patienten im Stadium IV war die Prognose primär sehr schlecht, da sie eine R2 Situation als Ausgangssituation hatten. Sie entwickelten nach abgeschlossener Therapie einen lokoregionären Progress. Da man nach erfolgter adjuvanter RChT eine Abtötung der in situ verbliebenen Tumorzellen anstrebte, werden die lokoregionären Progresse hier als Lokalrezidive angesehen. Acht Patienten im Stadium II und 9 Patienten im Stadium III entwickelten ein Lokalrezidiv. Hinsichtlich des operativen Vorgehens (ARR vs. APR) bestand kein signifikanter Unterschied für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs. Rezidive an der Anastomose waren nur bei den adjuvant Behandelten zu beobachten. Da aber die neoadjuvant therapierten Patienten kürzer nachbeobachtet wurden, ist nicht auszuschließen, dass sich in der Zwischenzeit auch Lokalrezidive im Anastomosengebiet entwickelt haben könnten. Die synchrone Fernmetastasierungsrate beträgt für die neoadjuvant Therapierten 4/5 (80%) und für die adjuvant behandelten 7/14 (50%). Die Lokalrezidivraten in der Literatur werden für ein neoadjuvantes Regime zwischen 3 und 30% angegeben. Das hervorragende Ergebnis von einer Lokalrezidivrate von nur 3% nach 3 Jahren publizierten 1995 Weinstein et al. für alle resezierten Patienten, die eine Chemotherapie mit 5-FU oder Cisplatin und eine intraoperative Bestrahlung mit 45Gy erhielten [Weinstein et al., 1995]. Dies Ergebnis bildet sicherlich eine Ausnahme, denn es existieren nur sehr wenige

Zentren, an welchen die technischen Möglichkeiten für eine intraoperative Radiotherapie überhaupt gegeben sind. Chen et al. veröffentlichten 1994 nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten eine Lokalrezidivrate von 16% [Chen et al., 1994]. Dieses Ergebnis ist mit unserem vergleichbar. Die Therapieschemata sind jedoch nicht identisch. Es wurde auch 5-FU während der Radiotherapie verabreicht. Die Bestrahlung erfolgte aber nicht akzeleriert, wie bei einem Großteil unserer neoadjuvant versorgten Patienten, sondern in konventioneller Fraktionierung. Gesamtdosis von 45Gy sowie ein Boost von 10Gy wurden verabreicht. Der Literaturvergleich ist auch hier problematisch, da es viele Unterschiede im Therapieregime gibt. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Die Lokalrezidivraten für die adjuvant behandelten Patienten werden für eine kombinierte RChT mit 11-14% angegeben [Douglas Jr. et al., 1986; Krook et al., 1991 und Tveit et al., 1997]. Das Ergebnis der Analyse der in Jena behandelten Patienten weist eine etwas höhere Lokalrezidivrate von 18% für die adjuvant Behandelten auf. Dennoch ist es durchaus vergleichbar mit den Resultaten die andere Strahlentherapiezentren präsentieren. Und es zeigt wie auch in den vorangehend zitierten Studien eine geringere Lokalrezidivrate als bei alleiniger chirurgischer Versorgung des Rektumkarzinoms (24-30%) oder für die Kombination Chirurgie und Chemotherapie (21-27%) zu erwarten gewesen wäre [Douglas Jr. et al., 1986; Krook et al., 1991 und Tveit et al., 1997].

7.4 Akute Nebenwirkungen und Spätfolgen

Akute Toxizitäten

Der Anteil schwerer Akuttoxizitäten war insgesamt gering. Bei maximal 3% der Patienten des Gesamtkrankengutes trat eine Grad-III-IV-Toxizität auf. Die häufigste Akuttoxizität die sich mit Grad III-IV präsentierte, war die Diarrhö, mit 3% bzw. 1% aller Behandelten. Diese traten aber nur bei den neoadjuvant Therapierten auf, was einem prozentualen Anteil von 7% (3/41) Grad III- und 2% (1/41) Grad IV-Diarrhöen entspricht. Im Zwischenbericht der Phase-III-Rektumkarzinomstudie (Protokoll CAO/ARO/AIO 94) war ebenfalls die Diarrhö häufigste akute Nebenwirkung. Eine Grad III-Diarrhö trat bei 12% der adjuvanten und 10% der neoadjuvanten Gruppe auf. Mit 1% traten dort in beiden Therapiegruppen Grad IV-Diarrhöen auf [Sauer et al., 2001]. In einer weiteren Studie entwickelten 3/22 neoadjuvant Behandelte (14%) Grad III-Diarrhöen [Küchenmeister et al., 2000]. Dieses Ergebnis ist mit dem hier ermittelten vergleichbar. Eine Grad III-Diarrhö wurde in einer italienischen Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms in 2% der Fälle (2/83) beschrieben. Vergleichbare

applizierten Strahlendosen wurde hier als Chemotherapeutikum neben 5-FU zusätzlich Mitomycin verabreicht [Valentini et al., 1998].

Bei zwei Patienten im Gesamtkrankengut trat eine Hämatotoxizität Grad III (einmal Leukozytopenie, einmal Thrombozytopenie) auf. Diese Ergebnisse entsprechen denen in der Literatur, wo ebenfalls Grad III-Hämatotoxizitäten während einer Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms mit 1-2% angegeben werden, wie in der Phase III-Studie (Protokoll CAO/ARO/AIO 94) und ebenso in den von Küchenmeister et al., 2000 publizierten Daten [Sauer et al., 2001; Küchenmeister et al., 2000]. Eine größere Rate an Grad III-IV hämatologischen Nebenwirkungen beschrieb hingegen Bagatzounis et al. in seinen 2000 veröffentlichten Daten zur adjuvanten RChT im UICC-Stadium II und III. Hier wurde eine Leukopenie vom Grad III-IV bei 25% der Patienten beobachtet [Bagatzounis et al., 2000]. Mit 10% und 2% werden die Häufigkeiten für Grad III und IV Hämatotoxizitäten in der Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie von Valentini et al. 1998 angegeben [Valentini et al., 1998].

Akute Hautreaktionen Grad II und III im Bestrahlungsfeld traten mit 41% und 4% signifikant häufiger bei den adjuvant Behandelten auf (vs. 5% und 0% neoadjuvant). Die Ursache hierfür könnte in der größeren applizierten Gesamtdosis liegen. Für die neoadjuvante Therapie beschrieb Valentini ähnliche Ergebnisse. Bei vergleichbaren Strahlendosen traten Hauttoxizität von Grad I-II zu 33% (unser Ergebnis 32%) und III.-und IV.-gradig überhaupt nicht auf [Valentini et al., 1998]. Beim Vergleich mit den Ergebnissen des Protokolls CAO/ARO/AIO 94 ist festzustellen, dass dort der Anteil an Grad III Reaktionen mit 15% in der adjuvanten Gruppe und 14% in der neoadjuvanten Gruppe höher war [Sauer et al., 2001].

Die akute Toxizität der Therapie auf die Harnblase kann als akzeptabel eingestuft werden, da diese medikamentös gut gelindert werden konnte. Es traten lediglich Reaktionen vom Grad I und II auf, mit 23% und 8% für die adjuvant Behandelten, sowie 12% und 0% für die neoadjuvant Therapierten.

Neun (3 neoadjuvant und 6 adjuvant therapierte) Patienten erfuhren einen Abbruch der Chemotherapie wegen massiver Unverträglichkeitsreaktionen (in zwei Fällen wegen kardialer Probleme). In 4 (4%) Fällen traten Mukositiden Grad III-IV auf. Kohne et al. publizierten 2% Grad-III-IV-Mukositiden bei kontinuierlicher Dauerinfusion von 5-FU/Folinsäure [Kohne et al., 1998]. Die Modifikation der 5-FU-Gabe (Dauerinfusion statt Bolusgabe) während der Strahlentherapie hat eine deutliche Verbesserung der Fernmetastasierungsrate und damit auch der Überlebensrate gebracht [O'Connell et al., 1994]. Mit einer protrahierter Infusion von 5-FU erhöht sich aber die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms, wohingegen wiederum die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Mukositis bei 5-FU-

Bolusgabe erhöht ist [Kohne et al., 1998]. In der Literatur findet man Häufigkeiten von 53% Grad I-II und 8% Grad III-IV.

Im hier untersuchten Kollektiv trat in 3 Fällen (3%) ein Hand-Fuß-Syndrom Grad III-IV auf. Der geringere Anteil an Grad I-II Hand-Fuß-Syndromen mit 6% ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass nicht immer nach derartigen Symptomen gefragt wurde.

Im Falle einer Patientin (bei ihr war neben einer Grad IV Mukositis eine Diarrhö Grad IV aufgetreten) wurde bei Verdacht auf einen Mangel an Dihydropyrimidindehydrogenase eine entsprechende Untersuchung veranlasst. Dieser Verdacht bestätigte sich nicht. Bei einem kongenitalen Mangel an Dihydropyrimidindehydrogenase kann es zu schwersten Unverträglichkeitsreaktionen nach der Applikation von 5-FU kommen. Die Dihydropyrimidindehydrogenase spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von 5-FU [Albin et al., 1997].

Postoperative Komplikationen und Mortalität nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

In der Gruppe der neoadjuvant Therapierten kam es auffällig oft zu postoperativen Komplikationen. Bei 7/41 (17%) Patienten trat eine Anastomoseninsuffizienz auf. Bei 4 Patienten erfolgte eine erneute chirurgische Intervention. Diese Patienten entwickelten im Verlauf eine Sepsis und verstarben innerhalb von 8-73 Tagen, zumeist im nicht beherrschbaren septischen Schock mit Multiorganversagen. Die erhöhte postoperative Komplikationsrate ist möglicherweise bedingt durch den hohen Anteil sehr tief sitzender Tumoren (Abbildung 8). Diese sind technisch sehr schwierig zu operieren. Weder in einer tierexperimentellen Arbeit, noch in großen randomisierten klinischen Studien findet man Hinweise auf einen ungünstigen Effekt einer neoadjuvanten Radiotherapie auf die Heilung der Anastomose und deren Integrität nach ARR [Bubrik et al., 1982; Gerard et al., 1988; SRCSG 1990, MRC2, 1996]. In der Stockholm I Studie [Cedermarck et al., 1995], die eine neoadjuvante Strahlentherapie die in anterior posterior parallel opponierenden Gegenfeldern 5x5Gy appliziert mit einer alleinigen chirurgischen Versorgung eines resektablen Rektumkarzinoms vergleicht, wurde ebenfalls in der neoadjuvanten Gruppe eine erhöhte postoperative Mortalität beobachtet. Die Todesursachen hier waren aber nicht, wie in unserer Untersuchung erhöhte Operationskomplikationen wie z.B. eine Anastomoseninsuffizienz oder Blutungen, sondern größtenteils kardiovaskuläre Ereignisse, die wiederum keine Rolle im hier untersuchten Krankengut spielten. In den von Herrmann et al. 1999 publizierten Ergebnissen einer randomisierten Studie, welche die Spättoxizitäten nach präoperativer Kurzzeitvorbestrahlung und risikoadaptierter postoperativer Nachbestrahlung bei operablen Rektumkarzinom untersucht, traten ebenfalls klinisch relevante Anastomoseninsuffizienzen auf. Sie wurden dort bei 4/47 (8,5%) neoadjuvant und bei 5/46 (10,8%) adjuvant Therapierten beobachtet. In dieser Studie wurden neoadjuvant, bis maximal 48 Stun-

den vor der Operation, Bestrahlungsdosen von 5-mal 3,3Gy (16x16cm Feldgröße, ventrodorsale Gegenfelder, 9MV-Photonenbestrahlung) verabreicht. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wurde hier eine postoperative, CT-gestützte geplante Bestrahlung mit ED von 1,8-2Gy bis zu einer GD von 59,8Gy appliziert. Die postoperativen Bestrahlungsbedingungen sind also teilweise vergleichbar mit den Bedingungen der hier analysierten Patientenverläufe. Valentini et al beschrieben 1998 in den Ergebnissen ihrer Untersuchung einen Anteil von 8% Anastomoseninsuffizienzen nach neoadjuvanter RChT und tiefer anteriorer Rektumresektion [Valentini et al., 1998].

Weitere 4 (10%) Patienten entwickelten peri- oder postoperative Blutungskomplikationen. Diese Patienten wurden alle nach dem hyperfraktionierten Behandlungsschema (2 x 1,6Gy/d, GD: 32Gy, 3 D-Bestrahlungsplanung, Dünndarmfalle) und einer Kombinationschemotherapie mit 5-FU und Leukovorin behandelt. Bei geringer Akutmorbidität während der Radiochemotherapie vermehrten sich aber die Operationskomplikationen und das Behandlungsschema wurde in der Folgezeit geändert. Eine erhöhte postoperative Mortalität nach neoadjuvanter Radiotherapie wurde beispielsweise von Goldberg et al. 1994 und ebenso von Holm et al. 1996 publiziert [Goldberg et al., 1994; Holm et al., 1996]. Allerdings ist anzumerken, dass in beiden Studien große Zielvolumen bestrahlt wurden. In beiden Studien wurden Einzeldosen zu je 5Gy/d, im ersten Fall bis zu 15Gy GD und im zweiten Fall bis zu 25Gy GD verabreicht. Die Unterschiede im Hinblick auf die Fraktionierung der Bestrahlung die Dosierungen und die Feldkonfiguration, sind nur einige Punkte, die eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren.

Therapiebedingte Spättoxizität

Die Erfassung von Spättoxizitäten bei strahlentherapeutisch versorgten Patienten ist ebenso wichtig wie die Erhebung der Tumorkontrolle. Nebenwirkungen einer Strahlentherapie sind wie Narbenbildungen in der Chirurgie ein nahezu unvermeidlicher Bestandteil der Radiatio. Dabei dürfen diese aber weder von der Allgemeinheit noch von den Therapeuten selbst als Zeichen einer unzureichenden Therapiequalität angesehen werden. Bei einer Erhöhung der Tumorheilungs- und Überlebensrate muss eventuell mit einer höheren absoluten Häufigkeit von späten Nebenwirkungen gerechnet werden, da mehr Patienten im Risiko der Ausbildung solcher Strahlenfolgen stehen [Dörr et al., 1995].

In der hier vorliegenden Analyse sind beispielsweise schwerwiegende Veränderungen der Haut im Gebiet des ehemaligen Bestrahlungsfeldes nicht aufgetreten. Klinisch bedeutsam war hingegen die Häufigkeit des Auftretens von **Enddarmstörungen**. Es wurde ein signifikanter Unterschied im Auftreten chronischer Diarrhöen beobachtet (neoadjuvant 13/34 (38%) vs.

adjuvant 3/71 (4%)). Ein vermehrtes Auftreten chronischer Diarrhöen bei Patienten die mit einer adjuvanten Radiotherapie (GD 46Gy) und radikalen Chirurgie behandelt wurden publizierten 1997 Arnaud et al. als Ergebnisse einer Phase III-Studie der EORTC [Arnaud et al., 1997].

Hier fehlt allerdings ein Vergleich zum neoadjuvanten Vorgehen. Kollmorgen veröffentlichte 1994 die Ergebnisse einer Analyse, in welcher er die Langzeitnebenwirkungen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach ARR mit den Späteffekten nach alleiniger ARR verglich [Kollmorgen et al., 1994]. Die Patienten die eine adjuvante RChT erhalten hatten, wiesen wesentlich mehr Enddarmstörungen auf als die Kontrollgruppe. Bei den Radiochemotherapierten war insgesamt eine signifikant stärkere Darmmotilität zu verzeichnen, sowohl tagsüber als auch in der Nacht. Gleiches gilt für eine gelegentliche oder auch häufige Inkontinenz, sowie für die Unfähigkeit, den Stuhldrang nicht länger als 15 min zu unterdrücken. Die Häufigkeit der Einnahme von Arzneimitteln für eine symptomatische Therapie der Diarrhö war ebenfalls signifikant höher in der adjuvant behandelten Gruppe [Kollmorgen et al., 1994].

Eine **chronische Zystitis** wurde bei 11% der Patienten beobachtet, sie trat signifikant häufiger bei adjuvant Therapierten (10 vs. 1, zu neoadjuvant) auf. Eine neurogene Blasenentleerungsstörung wurde bei zwei Patienten beschrieben. Dies Ergebnis ist konform mit den von Arnaud et al. 1997 beschriebenen Ergebnissen der Phase III-Studie der EORTC [Arnaud et al., 1997]. Hier traten nach postoperativer Strahlentherapie (46Gy GD) in 10/84 Fällen vs. alleiniger Chirurgie (0/88) chronische Zystitiden auf. Eine neurogene Blasenentleerungsstörung wurde nur in einem Fall beschrieben [Arnaud et al 1997]. Klinisch relevante, meist einseitige, Ureterstenosen mit der Entwicklung einer **Harnstauungsniere** wurden bei 11% der Patienten beobachtet. Die Ursache hierfür ist am wahrscheinlichsten in postoperativen Verwachsungen und radiogen bedingten Strikturen zu vermuten. In fünf Fällen lag ein zweifelsfreier Zusammenhang einer Harnabflussstörung mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs vor, welches die Harnblase mit einbezog, bzw. einen Ureter ummauerte. In zwei Fällen komprimierten Lymphknotenpakete einen Ureter. Einige Patienten entwickelten eine Pyelonephritis. Um den Harnabfluss wieder zu gewährleisten, wurden Ureterstents angewendet. In einem Fall erfolgte die Harnableitung mittels Nephrostomie.

Im Verlaufe des Nachbeobachtungszeitraumes entwickelten 2 Patientinnen **Fisteln**, welche die Lebensqualität deutlich einschränken können. In einem Fall handelte es sich um eine 54-jährige Patientin, die nach intersphinkitärer Rektumkontinuitätsresektion eine adjuvante RChT mit einer GD von 45Gy sowie eine Chemotherapie mit 5-FU erhielt. Diese Patientin hatte ein Adenokarzinom, welches von den Pathologen pT3N3M0G1 klassifiziert wurde. Zwölf Mona-

te nach Abschluss der RChT wurde bei dieser Patientin eine rektovaginale Fistel festgestellt. Die Patientin hatte zudem einen systemischen Krankheitsprogress, der sich in Leber- und Lungenmetastasen äußerte. Ein lokoregionäres Rezidiv wurde nicht gesichert. Die Patientin verstarb 14 Monate nach der RChT am progredientem Tumorleiden. Eine weitere Patientin, die im Alter von 55 Jahren an einem Adenokarzinom des Rektums erkrankte, entwickelte nach neoadjuvanter RChT (2x 1,6Gy/d, 32Gy Gesamtdosis, Chemotherapie mit 5-FU + Leukovorin) und chirurgischer Intervention mittels tiefer ARR und Entfernung des Uterus, der Adnexe sowie einer partiellen Mitresektion der Scheidenhinterwand, 6 Monate nach der Operation eine vesikovaginale Fistel. Die Patientin hatte einen Tumor der einem UICC-Stadium III entsprach (pT3N2 M0G2). Zeitgleich mit der Fistel wurde bei der Patientin ein Lokalrezidiv im kleinen Becken mit Infiltration des Steißbeines festgestellt. Ein systemischer Krankheitsprogress mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen sowie Metastasen in der Leber und im Gehirn lag vor. Die Patientin verstarb am progredientem Tumorleiden 9 Monate nach der Operation. Die chirurgische Behandlung und auch die Radiotherapie können das Entstehen oben genannter Fisteln begünstigen. Die Ursachen sind multifaktoriell. Neben therapeutischen Interventionen spielen auch individuelle Merkmale eine Rolle. Chronische Erkrankungen die eine gestörte Wundheilung bedingen (z.B. Diabetes Mellitus), können mitverantwortlich für das Auftreten von Fisteln sein. Diese Faktoren lagen bei den hier betroffenen Patientinnen nicht vor. Im Falle der Patientin mit vesikovaginaler Fistelbildung könnte man am wahrscheinlichsten das destruktiv wachsende Lokalrezidiv als Ursache determinieren. Mit dem Auftreten von 2% (2/104) Fisteln im Gesamtkrankengut, zählt diese Spätnebenwirkung aber nicht zu den häufigen Komplikationen. Im Progressreport der Phase III-Studie nach dem Protokoll der CAO/ARO/AIO-94 wird der Prozentsatz des Auftretens von Fisteln nach adjuvanter RChT für rektovaginale Fisteln mit 2% und für Fisteln zur Harnblase mit 1% angegeben. Bei den präoperativ behandelten Patienten traten diese beiden Fistelarten je zu einem Prozent auf [Sauer et al., 2001]. Eine rektovaginale Fistel (1/83) und zwei Blasenfisteln beschrieben 1998 Valentini et al, also eine in etwa vergleichbare Häufigkeit für das Auftreten von Fisteln wie im Patientengut, welches Gegenstand der vorliegenden Analyse war [Valentini et al., 1998].

Darmstenosen traten im Nachbeobachtungszeitraum mit einer Häufigkeit von 10% auf. Der Grad der Ausprägung war unterschiedlich. Es konnten 8 Fälle konservativ behandelt werden (EORTC/RTOG Grad II). Bei zwei neoadjuvant therapierten Fällen musste chirurgisch eingegriffen werden (EORTC/RTOG Grad III). In einem Fall entwickelte sich 4 Monate nach der primären Operation ein Dünndarmileus. Dieser Patient wurde erneut chirurgisch versorgt,

verstarb aber nach der Entwicklung einer Peritonitis im septischen Schock am Multiorganversagen. Ein anderer Patient entwickelte 5 Jahre nach der neoadjuvanten RChT und APR einen Bridenileus. Nach chirurgischer Adhäsioolyse kam es zu postoperativen Nachblutungen. Der Patient verstarb am 7. postoperativen Tag an Multiorganversagen bei Sepsis.

7.5 Todesursachen

Zweiundzwanzig von 116 (19%) Patienten verstarben insgesamt innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der primären Therapie. Von den 19 Patienten die ein Lokalrezidiv entwickelt hatten, starben während der Nachbeobachtungszeit 13 (68%), zumeist am progredientem Tumorleiden. Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes verstarben 57/116 (49%) Patienten. Die Haupttodesursachen waren neben dem progredientem Tumorleiden die erhöhte postoperative Mortalität der neoadjuvant behandelten Patienten. Genaue Angaben zu den Todesursachen können nicht gemacht werden, denn es erfolgte fast nie eine Autopsie.

In einem Fall verstarb die Patientin 24 Stunden postoperativ, weil sie aus religiösen Gründen die Verabreichung von Blutkonserven ablehnte. Eine andere Patientin entwickelte nach massivem Blutverlust ein Lungenödem und verstarb nach 36 Tagen postoperativ am ARDS und Nierenversagen. Ein Patient entwickelte eine Darmpassagestörung, er starb im Septischen Schock 51 Tage nach der Primäroperation. Ein weiterer Patient erwachte nicht aus der Narkose und verstarb nach 8 Tagen im Koma.

7.6 Ausblick und Schlussfolgerungen

Die hohe lokale Rezidivneigung des Rektumkarzinoms, die klinisch zu schweren Komplikationen führen kann, ist seit langem bekannt. Durch die bislang unbefriedigenden Ergebnisse in der Behandlung des Rektumkarzinoms, wird versucht die adjuvanten und neoadjuvanten Therapieverfahren zu optimieren.

Eine Grundvoraussetzung für eine effiziente Therapie des Rektumkarzinoms ist neben der Früherkennung die noch engere interdisziplinäre Zusammenarbeit von Chirurgen, internistischen Onkologen und Strahlentherapeuten. Wichtig sind der ständige wissenschaftliche Austausch der einzelnen Disziplinen untereinander und die kritische Betrachtung des Zusammenspiels der Fachgebiete. Denn in bestimmten Krankheitsstadien bzw. Phasen der Erkrankung haben die verschiedenen Fachgebiete eine unterschiedliche Bedeutung in der optimalen Patientenversorgung.

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie (ob nun prä- oder postoperativ) beim Rektumkarzinom wurde in verschiedenen Publikationen belegt. Dennoch besteht auch weiterhin ein Bedarf an prospektiv randomisierten Studien, in welchen durch weitere Optimierung

der Strahlentherapie in Verbindung mit einer adäquaten intensivierten Chemotherapie sowohl die Remissionsrate des lokalen Tumors erhöht werden kann und die bei höheren Tumorstadien ansteigenden okkulten oder manifesten Fernmetastasen effektiver behandeln werden können. Große Bedeutung hat hierbei der Verwendung von Bestrahlungstechniken zur Verbesserung der Normalgewebsprotektion bei sicherer Applikation der Zielvolumendosis (3-D-Bestrahlungsplanung, IMRT). So ließen sich die Therapienebenwirkungen eventuell noch weiter senken und eine bessere Lebensqualität der Patienten erreichen.

Schlussfolgerungen

Die Untersuchung der Todesursachen zeigt, dass das progrediente Tumorleiden mit Lokalrezidiv oder und Fernmetastasen die Haupttodesursache beim Rektumkarzinom bleibt. Deshalb sollte man die Behandlung im Becken auf verschiedene Weise zu vervollkommen versuchen. Neben einer Optimierung der Strahlentherapie mit sicherer Applikation der Zielvolumendosis und maximaler Schonung der Risikoorgane, spielt auch die Intensivierung der Chemotherapie mit möglichst geringer Komplikationsrate eine Rolle. Weiterer Untersuchungen bedarf es nicht nur im Hinblick auf die begleitende Chemotherapie (Substanzen, optimale zeitliche Abfolge der einzelnen Therapiebausteine), sondern es bleibt auch eine Neubewertung der adjuvanten Therapiemaßnahmen nach totaler mesorektaler Exzision abzuwarten. Auf die Ergebnisse derzeitig laufender großer randomisierter multizentrischer Studien zu diesen Themen darf man gespannt sein. In der Hoffnung die lokoregionäre und systemische Tumorkontrolle weiter zu verbessern und durch multimodale Therapiekonzepte mit bestmöglicher Verträglichkeit einen hohen Überlebensgewinn mit guter Lebensqualität für den Patienten zu erzielen.

8 Literaturverzeichnis

Albin N, Johnson M R, Shahinian H, Wang K and Diasio R B. Initial molecular characterization of human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency; a pharmacogenetic syndrome predisposing to severe 5-fluorouracil toxicity. Proc. ASCO 14: 1335; 1997.

Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
<http://www.destatis.de>

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Krebs in Deutschland, 3. erweiterte, aktualisierte Auflage, Saarbrücken, 2002

Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM and Pene F. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Surg 1997; 84(3): 352-7

Bagatzounis A, Willner J, Oppitz U and Flentje M. The Postoperative Adjuvant Radiation Therapy and Radiochemotherapy for UICC Stage II and III Rectal Cancer A Retrospective Analysis Strahlenther Onkol 2000; 176: 112-7 (Nr.3)

Batzler WU, Bertz J, Elsinger B, Hentschel S, Husmann G, Kieschke J, Lehnert M, Oberhausen R, Schmidtman I und Schneider D. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogene Krebsregister in Deutschland, Krebs in Deutschland, 3. erweiterte aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2002

Berger A, Mischinger HJ, Steindorfer P und Klimpfinger M. Chirurgisches Vorgehen bei chronisch entzündlichen Dickdarmerkrankungen aus der Sicht der Karzinomprophylaxe. Chirurg Gastroenterol 1992; 8: 28-34

Bubrick MP, Rolfsmeyers ES, Schauer RM, Feeney DA, Johnston GR, Strom RL and Hitchcock CR. Effects of high dose preoperative irradiation on low anterior anastomosis in dogs. Dis Colon Rectum 25(5):406-415 (1982)

Bueß G, Hutterer F, Theiß J, Böbel M, Isseiherd W und Pichelmaier H (1984). Das System für die transanale endoskopische Rectumoperation. *Chirurg* 55: 677-680

Bujko K, Nowacki MP, Oledzki J, Sopylo R, Skoczylas J and Chwalinski M. Sphincter preservation after short-term preoperative radiotherapy for low rectal cancer – presentation of own data and literature review. *Acta Oncologica* 2001;40:593-601.

Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 13-29

Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE and Wilking N, for the Stockholm Colorectal Cancer Study Group; a prospective randomized trial. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995;75:2269-75

Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H. Fishbein G and Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):169-75

Coia LR, Gunderson LL, Haller D, Hoffman J, Mohiuddin M, Tepper JE, Berkey B, Owen JB and Hanks GE. Autcomes of patients receiving radiation for carcinoma of the rectum. Results of the 1988-1989 Patterns of care study. *Cancer* 1999;86:1952-1958

Cui H, Cruz- Correa M, Giardiello FM, Hutcheon DF, Kafonek DR, Brandenburg S, Wu Y, He Xiaobing, Powe NR and Feinberg AP. Loss of imprinting: a potential marker of colorectal risk [comment] *Science* 2003 March 14;299 (5613): 1753-1755. (in Reports)

Douglass HO Jr., Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindbald AS, Mittelman A, Stablein DM and Bruckner HW. (GITSG) Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *New Engl J Med* 1986; 315: 1294-1299

Dörr W, Seegenschmiedt MH, Hermann T, Dubben HH. Dokumentation und Veröffentlichung von Nebenwirkungen in der Strahlentherapie, Workshop- Bericht, *Strahlenther. Onkol.* 171 (1995), 667-669 (Nr. 11)

Ellis F: Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. Clin. Radiol.20 (1969), 1-7

Ellis F: Is the NSD-TDF useful to radiotherapy? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11(1985),1685-1699

Ekbohm AM. Cancer risk in inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 1995; 9: 23-26

Emani B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrieder JE, Shank B, Sobin LJ and Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 21 (1991), 109-122

Enker WE (1996). Designing the optimal surgery for the rectal carcinoma. Cancer 78: 1847-1850

Enker WE , HT Thaler, ML Crancor and Polyak T. (1995). Total mesorectal excision in the operative treatment of the rectum. J Amer Coll Surgeons 181: 335-346

Esche H Molekulare Mechanismen der Kanzerogenese. Onkologe 1995; 68-76

Fajardo LF., Pathology of radiation injury. Fajardo LF (ed.) Masson Publ. New York 1982

Fearon ER and Vogelstein B. (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61: 759-767

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatrigh B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR and Newland RC. (1991) Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol 6(4): 325-344

Flower JF and Stern BE. Dose- time relationship in radiotherapy and the validity of cell survival curve models. Brit J. Radiol. 36 (1963), 163-173

Frykholm GJ, Pahlman L and Glimelius B. Combined chemo-and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-434

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *New Engl J Med* 1986; 315: 1294-1299

Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desai C et al.; (1988) Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final Results of a randomized study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988 Nov; 208(5): 606-614

Gericke D. Early diagnosis saves human lives – on the status of colorectal tumors. *Versicherungsmedizin* 1992; 44: 60-3

Giovannucci E; Ascherio A; Rimm EB; Colditz GA and Stampfer MJ. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-34

Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S and Grimsey JE. (1994) Long-term results of a randomized trial of short course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 30A:1602-1606

Goldbohm RA, van den Brandt PA; van t Veer P; Dorant E and Sturmans. Cholecystectomy and colorectal cancer and long –time survival. *Int J Cancer* 1993;53:735-9

Gundermann E. Primäre Krebsprävention *Deutsches Ärztebl* 1994; 91: 1329.31

Gunderson LL, Russel AJ, Llewellyn HJ, Doppke KP and Tepper JE. Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of small-bowel films. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11(7)1379-1393, 1985

Heald RJ and Goligher JC (1994). Anterior resection of the rectum. In: Fielding LP, Goldberg SM (eds.) *Rob and Smith's Operative Surgery, Surgery of the Colon, Rectum and Anus*, 5th edition, Chapman and Hall, London, 1994, pp. 456-471

Hermanek P (1997). Prognostische Faktoren beim kolorektalen Karzinom. Leber Magen Darm 26: 20-26

Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP and Sobin LH, (eds). UICC TNM Supplement 1993, A commentary on uniform use., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1993

Herrmann T, Petersen S, Hellmich G, Baumann M und Ludwig K. Spättoxizitäten und Risikoadaptierte postoperative Nachbestrahlung bei operablem Rektumkarzinom, Resultate einer randomisierten prospektiven Studie. Strahlenther Onkol 1999; 175:430-6 (Nr.9)

Holm T, Rutquist LE, Johansson H and Cedermark B. (1996) Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy causes and risk factors. Br J Surg 83:964-968

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. ICRU, Washington 1993

Improved Survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. **Swedish Rectal Cancer Trial**. N Eng J Med 336: 980-987, 1997 Medline Link

Izbicki JR; Wilker DK und Schreiber L (Hrsg.). Das kolorektale Karzinom und seine Präkanzerosen -Grundlagen, Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Operationstechnik. Berlin, New York: de Gruyter, 1990

Jorgenson T and Rafaelsen S. Gallstones and colorectal cancer – there is a relationship, but it is hardly due to cholecystectomy. Dis Colon Rectum 1992; 35: 24-8

Junginger T (1994). Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Colon- und Rectumcarcinom vom 11. März 1994. Deutsche Gesellschaft für Chirurgische Mitteilungen 4/94

Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R und Hermanek P. Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom. Dt Ärztebl 1999;96:A-698-700.

Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Harm JT, Rutter MD, Pahlmann L, Glimelius B, Han, IM, van Krieken IM, Leer JWH and van de Felde CJH. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for the resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345:638-648.

Karavias TH. (1994) Gibt es ein Krebsrisiko beim Morbus Crohn? In: Häring R (Hrsg.) Krebsrisikoerkrankungen des Verdauungstraktes. Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin, 290-295

Kirk J, Gray WM and Watson ER. Cumulative radiation effect. I. Fractionated treatment regimes. Clin Radiol. 122 (1971), 145- 155

Kohne CH, Schoffski P, Wilke H, Kaufer C, Andreesen R, Ohl U, Klaasen U, Westerhausen M, Hiddemann W, Schott G, Harstick A, Bade J, Horster A, Schubert U, Hecker H, Dorcken B and Schmoll HL. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hours infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16(2):418-26

Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemperton JH. Martenson JA and Illstrup DM. The long term-effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. Annals of Surgery. 220(5):676-82,1994

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA et al.: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. New Engl J Med 1991; 324(11): 709-715

Küchenmeister U, Kirchner R, Mellert J, Klautke G, Mücke R, Hopt U-T und Fietkau R. Erste Ergebnisse der neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Rektumkarzinom Strahlenther Onkol 2000:176:560-6 (Nr.12)

Lynch HT; Rozen P and Schuelke GS. (1985) Hereditary colon cancer: polyposis and non-polyposis variants. Can Cancer J Clinic 35:95-101

MacFarlane JK, Ryall RD and Head RJ. (1993). Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*.1993 Feb 20; 341 (8843): 457-60

Mandel JS, Bond JH, Church TR; Snover DC; Bradley GM; Schuman LM and Ederer F. Reducing mortality from colorectal canaer by screening for fecal occult blood. *New Engl J Med* 1993; 328: 1365-71

Marsh PH, James RD and Schofield PF (1994) Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 37:1205-1214

Medical Research Council Rectal Cancer Working Party 2 (1996) Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 348: 1605-1610

Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker W E, Kelsen D P, Saltz L and Frankel J. The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable cancer. *Cancer* 1993; 71(11): 3486-3492

Movsas B, Hanlon AL, Lanciano R, Scher RM, Weiner LM, Sirgurdson ER, Hoffman JP, Eisenberg BL, Cooper HS, Provins S and Coia LR. Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiatio Oncol Biol Phys* 1998;42:43-50

MRC (Medical Research Council Rectal Cancer Working Party). Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996;348:1610-1614

O`Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ and Gunderson LL. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion Fluoruracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-7

Pahlman L and Glimelius B. (1990). Pre- or postoperative radiotherapy in rectal cancer and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg 211 (2):187-195

Pahlman L and Glimelius B: (1995). The value of adjuvant radio(chemo)therapy for rectal cancer Eur J Cancer 31A: 1347-1350

Petratsch S; Nauck M und Schmiegel W. Rektumkarzinom: Früherkennung und Diagnostik. Onkologe 1995; 1: 10-17

Petritsch W und Kreisel GJ. Chronisch entzündliche Erkrankungen des Kolons und des Rektums. Chirurg Gastroenterol 1992; 8: 23-27

Rödel C, Grabenbauer GG, Schick CH, Papadopoulos T, Hohenberger W and Sauer R. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer. Strahlenther Onkol 2000;176(4): 161-167.

Rubin P: The law and other of radiation sensitivity, absolute versus relative. In Radiation tolerance of normal tissue, Vol. 23, Vaeth JM, Meyer JL (eds.): Karger Publ., Basel 1989

Rubin P and Casarett GW: Clinical radiation pathology. Vol. I. and II. WB Saunders Publ., Philadelphia 1968

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karsten J-H, Becker H, Hess C and Raab R. Adjuvant versus Neoadjuvant Radiochemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer, A Progress Report of a Phase-III Randomized Trial (Protocol CAO/ARO/AIO-94) Strahlenther Onkol 2001: 177:173-81

Schmoll HJ, Höffken K und Possinger K. (Hrsg.) Kompendium der Internistischen Onkologie, 3.Auflage 1999, Springer- Verlag, Berlin Heidelberg, Seite: 321

Schmoll HJ, Höffken K und Possinger K. (Hrsg.) Kompendium der Internistischen Onkologie, 3.Auflage 1999, Springer- Verlag, Berlin Heidelberg, Seiten: 837-841

Schneider A and Stolte M. Clinical and pathomorphological findings in patients with colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. Z Gastroenterologie 1993; 31: 192-7

Schrag D, Gelfand SE, Bach PB, Guillem J, Minsky B and Begg CB. Who gets adjuvant treatment for stage II and III rectal cancer? Insight from surveillance, epidemiology, and end results- Medicare. J Clin Onkol 19 (17):3712-18 (2001)

Schumpelick V und Braun J. Chirurg 67: 110-120 (1996)

Seegenschmiedt MH, Haase W, Schnabel K und Müller R-P, für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DeGRO) Ausschuss „Qualitätssicherung in der Radioonkologie“ (5/97)

Seegenschmiedt MH und Sauer R. Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen, Strahlenther. Onkol. 169 (1993), 83-95 (Nr.2)

Senn H-J, Drings P, Glaus A. Jungi F, Pralle H B, Sauer R und Schlag PM. Checkliste Onkologie, 5. neu bearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001 Seite: 95-96

Shirasawa S, Urabe K Yanagawa Y, Toshitani K, Iwama T and Sasazuki T. p53 gene mutations in colorectal tumors from patients with familial polyposis coli. Cancer Res 1991; 51(11): 2874-2878

Staudé G. Adenome des Enddarms minimalinvasiv saniert. Selecta 1992; 47: 25-26

SRCSG (Stockholm Rectal Cancer Study Group) (1990). Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Cancer 66: 49-55

Swedish Rectal Cancer Trial 1996 Lokal recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. Eur J Surg 162:397-402

Swedish Rectal Cancer Trial 1997 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. New Engl J Med 1997;336:980-987

Tepper JE, O'Connel M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ. Adjuvant therapy in rectal cancer : analysis of stage, sex, and local control- final report of intergroup 0114. Jclin Oncol 2002; 20:1744-1750

TNM Klassifikation maligner Tumoren, 4. Auflage, 2. Revision, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993, Seiten: 54-57

TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1997, Seite:12

TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage 2002, Herausgegeben und übersetzt von Wittekind Ch, Meyer H.-J. und Bootz F. Springer- Berlin, Heidelberg, New York, Seite: 13

Towler B, Irwing L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D and Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, haemoccult. BMJ 1998;317:558-65

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nisen JB, Wist E and Hannisdal E. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Br J Surg 1997;84:1130-5

Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G, Barbaro B, Coglianolo A, Mattana C, Ambesi-Impimbato F, Tedesco M and Cosimelli M. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 40, No.5, pp 1067-1075, 1998

Villa E, Dugani A, Rebecchi AM, Vignoli A, Grottola A, Buttafoco P, Losi L, Perini M, Trande P, Merighi A, Lerosé R and Manaenti F. (1996) Identification of subjects at risk for colorectal carcinoma through a test on K-ras determination in the stool. Gastroenterology 110(5): 1346-1353

Weinstein GD, Rich TA, Shumante CR, Skibber JM, Cleary KR, Ajani JA and Ota DM. Pre-operative infusional chemoradiation and surgery with or without an elektron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:197-204

Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD, Kronborg O, Bond J, Fruhmorgen P, Sobin LH, Burt R, Zauber A and Morson B (1990). Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. Bull-World-Health-Organ 68: 789-95

Wittekind C und Tannapfel A: Ätiologie und Pathogenese und Pathologie des Rektumkarzinoms. Onkologe 1995; 1: 4-9

Zimmermann T; Albrecht S; Lauschke H und Ludwig K. Reaktive Sauerstoffspezies in der Pathogenese gastrointestinaler Tumore. Med Klin 1995; 90: 15-18

9 Anhang

Dokumentationsbogen der Rektumkarzinompatienten 1993-1998

LNR	1. Laufende Nummer	_ _ _ _
GRB	2. Geburtsdatum	_ _ . _ . _ _ _
KBN	3. Krankenblattnummer	_ _ . _ . _ . _ _
BHJ	4. Behandlungsjahr (Bestrahlungsjahr)	_ _
GES	5. Geschlecht m/w	_
AND	6. Anamnesedauer (in Monaten ab den ersten subjektiv empfundenen Symptom seitens des Patienten bis zur Diagnosestellung)	_ _ _ _
HSY	7. Hauptsymptom: 01 –rektale Blutung/ Blutauflagerung 02- rektaler Schleimabgang 03-Obstipation 04- Diarrhö 05- Wechsel von Obstipation und Diarrhö 06- allgemein verändertes Stuhlverhalten 07- Gewichtsverlust 08- Tenesmen 09- sonstige oder Kombination aus obigen: 99- fehlende Angabe	_ _
BEE	8. Begleiterkrankungen: 0- keine 1- Atemwegserkrankungen 2- Herz-Kreislauf-erkrankungen 3- Diabetes mellitus 4- Thromboseneigung 5-sonstige oder Kombination aus obigen 9- fehlende Angaben	_
ATE	9. Andere Tumorerkrankungen: 0-keine 1-andere Tumorerkrankungen gleichzeitig: 2-andere Tumorerkrankungen früher 9- fehlende Angaben	_
GAL	10. Gallensteine: 0- keine 1- in Klinik festgestellt 2 –Z.n. Cholezystektomie 3-in Anamnese 9- fehlende Angaben	_

KRE	11. Krebsrisikoerkrankungen: 0- keine 1- Adenomatosis coli 2- Colitis ulcerosa 3-einzelne Adenome 4-Divertikel/Divertikulose/Divertikulitis 9- fehlende Angaben	—
OPD	12. Operationsdatum	— — — — —
OPM	13. Operationsmethode: 00-keine Operation 01- anteriore Rektumresektion (incl. Tiefer ARR) 02- abdomino perineale Rektumextirpation (APR) 03- ARR mit Blasenteilresektion 04- Sigmadiskontinuitätsresektion (Hartmann) 05- APR mit Dünndarmteilresektion und Adnexektomie 06- APR mit Uterusextirpation und Adnexektomie 07- APR mit Resektion der Scheidenhinterwand 08- Laparoskopisch assistierte Rektumresektion 09- Sigmarektumresektion mit Loopileostoma 10- Rektumresektion mit kolopouchanaler Anastomose und protektivem Loopileostoma 99- fehlende Angabe	— —
TME	14. totale Entfernung des Mesorektems: 0- nein 1- ja, im OP-Bericht dokumentiert 2- keine Angaben	—
OPO	15. Operationsort: 01- Jena 02-Gera 03- Weimar 04- Saalfeld 05 –Rudolstadt 06- Greiz 07-Pößneck 08- Naumburg 09-Blankenheim 10- Apolda 11- Zeitz 12- Frankfurt/Main	— —
OPZa	16. Zeit in Tagen vom OP-Tag bis zum Beginn der Radiatio/RCT	— — —
OPTn	17. Zeit in Tagen vom letzten Bestrahlungstag bis zum Operationstag	— — —
TUL	18. Tumorlokalisation: 1- unteres Rektumdrittel 2- mittleres Rektumdrittel 3- oberes Rektumdrittel	—

ERS	19. makroskopische Erscheinung: 1- exophytisch gestielt 2-exophytisch ohne nähere Angabe 3- plattenartig 4- ulzerös 5-szirrhös 6- sonstige oder Kombination aus obigen 9- fehlende Angabe	—
TUS	20. Tumor stenosierend? 0- nein 1- ja 9- fehlende Angabe	—
TUG	21. Tumorgroße in mm:	— —
RKL	22. R-Klassifikation: 0- kein Residualtumor (R0) 1- histologischer Residualtumor (R1) 2- makroskopischer Residualtumor (R2) 3- keine Resektion 9- fehlende Angabe	—
RER	23. Resektionsränder: 0- tumorfrei 1- nicht tumorfrei 2- keine Resektion	—
LYKe	24. Lymphknoten: 00- keine Lymphknoten Zahl histologisch untersuchter Lymphknoten 99- unbestimmt	— —
LYKb	25. Lymphknoten: Zahl neoplastisch infiltrierter Lymphknoten	— —
LYE	26. Lymphgefäßeinbrüche: 0- keine Lymphgefäßeinbrüche 1- ja Lymphgefäßeinbrüche	—
VEE	27. Tumoreinbruch ins venöse System: 0- kein Einbruch 1- ja mikroskopischer Einbruch in das venöse System	—

HIS	28. Histologische Klassifikation/Typing: 1- Adenokarzinom 2- muzinöses Adenokarzinom 3- Siegelringkarzinom 4- undifferenziertes Karzinom 5- unklassifiziertes Karzinom 6- Plattenepithelkarzinom 7- sonstiges Karzinom 9- fehlende Angabe
HIG	29. Histologisches Grading: 1- gut 2- mäßig 3- schlecht 4- undifferenziert 9- unbestimmt
uTNMn	30. uTNM- Klassifikation (neoadjuvant): 0- T0 N0 M0 1- T1-2 N0 M0 2- T3-4 N0 M0 3- T1-4 N1-2 M 0 4- T1-4 N1-3 M1
yTNM	31. y TNM-Klassifikation (neoadjuvant): 0- T0 N0 M0 1- T1-2 N0 M0 2- T3-4 N0 M0 3- T1-4 N1-2 M 0 4- T1-4 N1-3 M1
pTNM	32. pTNM-Klassifikation: 0- T0 N0 M0 1- T1-2 N0 M0 2- T3-4 N0 M0 3- T1-4 N1-2 M 0 4- T1-4 N1-3 M1
MELp	33. primäre Fernmetastasenlokalisation: 0- keine 1- Leber 2- Lunge 3- Knochen 4- Gehirn 5- Peritoneum 6- Niere/Nebenniere 7- andere oder Kombination aus obigen

PKI	34. Postoperative Komplikationen: 0- keine 1- Anastomoseninsuffizienz 2- Sepsis 3- Anastomosenstenose 4- Nachblutung mit erneuter operativer Intervention 5-Wundinfektion 6- Ileus 7- sonstige oder Kombination aus obigen 9- fehlende Angaben	—
LOR	35. Lokalrezidiv ab OP-Datum in Monaten: 000- keines- ja 999- fehlende Angaben	— — —
LOKF	36. Lokalisation des Lokalrezidives: 1- im Bestrahlungsfeld 2- außerhalb des Feldes	—
LOK	37. Lokalisation des Lokalrezidives: 1- präsakral 2- endoluminal 3- Lymphknoten 4- Infiltration von Organen 5- Infiltration von Knochen 6- Infiltration von 4+ 5	—
TLR	38. Therapie des Lokalrezidives: 0- entfällt, da kein Lokalrezidiv 1- nicht behandelt 2- konservativ behandelt 3- radikal operativ behandelt 4- nicht radikal operativ behandelt 5- Radiotherapie 6- Chemotherapie 7- 5+6 8- Kombination aus obigen 9- keine Angabe	—
MELI	39. Lokalisation der später aufgetretenen Fernmetastasen: 00- keine 01- Fernlymphknoten 02- Knochen 03- Leber 04-Lunge/Pleura 05- Gehirn 06- Ovar 07- Haut	

	08-Niere 09-sonstige 99-diffus 00- Kombination aus	—
MET	40. Metastasen ab OP in Monaten	— —
TEM	41. Therapie der Metastasen: 0- entfällt, da kein Lokalrezidiv 1- nicht behandelt 2- konservativ behandelt 3- lokale Exzision 4- radikal operativ behandelt (Leber- oder Lungensegmentresektion) 5- Radiotherapie 6- Chemotherapie 7- 5+6 8- Kombination aus obigen 9- keine Angaben	— — —
TOD	42. Sterbedatum: 00.00.00- Patient nicht verstorben 99.99.99- fehlende Angaben	— — — — —
ÜLZ	43. Überlebenszeit in Tagen: (ab OP- Datum) 9999- fehlende Angaben	— — — —
TOU	44. Todesursache: 0- Patient nicht verstorben 1- exitus letalis, postoperativ 2- exitus letalis, nach Abschluß der Radiatio 3- progredientes Tumorleiden (MTS, Lokalrezidiv) 4- tumorunabhängige Zweiterkrankung 5- sonstiges 9- fehlende Angabe/unbekannt	—
EÜZ	45. Ereignisfreie (MTS, Lokalrezidiv) Überlebenszeit in Tagen:	— — — —
CHT	46. Chemotherapie zur Radiotherapie: 1- ja 2 –nein 3- abgelehnt 4- Abbruch wegen Unverträglichkeit	—
CTA	47. Chemotherapeutikum/Immunmodulation: 1- 5-Fluorouracil 2- Leucovorin 3- Ergamisol 4- Interferon A	—

5FU	48. 5-FU-Applikation: 1- kontinuierliche Dauerinfusion 2- Bolusgabe	—
RTS	49. Radiotherapiebeginn: Datum	— . — . — . — . —
RTE	50. Radiotherapieende: Datum	— . — . — . — . —
RTZ	51. Radiotherapiedauer in Tagen	— —
TEC	52. Anzahl der Felder: 1- opponierende Gegenfelder (2) 2- 3-Felder-Technik 3- 4-Felder-Technik	—
STA	53. Strahlenart: 1- Telekobalt 2- Photonenstrahlung 15 MeV 3- teilweise 1 und 2	—
LAG	54. Lagerung bei Bestrahlung: 1- Bauchlage (Bauchbrett) 2- Rückenlage	—
OFG	55. Obere Feldgrenze: 1- Oberkante LWK 5 2- Oberkante LWK 4 3- Unterrand LWK3 4- Oberkante kleines Becken 5- Mitte Ileosakralgelenk 6- 1 cm unter Unterrand Ileosakralgelenk 7- nach Planvorgabe	—
UFG	56. Untere Feldgrenze: 1- 1cm caudal Sitzbein 2- 2 cm caudal Sitzbein 3- Bleimarke Anus 4- Unterrand Symphyse 5- Unterkante Foramina obturatoria 6- Damm 7- nach Planvorgabe	—
LFG	57. Laterale Feldgrenze: 1- Mitte Pfannendach 2- lateral knöchernes Becken 3- Mitte Femurköpfe 4- 1 cm lateral der Linea terminalis	—
ED	58. Einzeldosis in Gy	—, —
GD	59. Gesamtdosis in Gy	— —, —
BOO	60. Boost in Gy	—, —

FRA	61. Fraktionierung: 1- 1-mal täglich/5-mal pro Woche 2- 2-mal täglich/5-mal pro Woche	—
KPG	62. Körpergröße in cm	— — —
AGW	63. Ausgangsgewicht in kg	— — ? —
MGW	64. Körpergewicht zur Therapiehalbzeit in kg	— — ? —
EGW	65. Körpergewicht am Ende der Therapie in kg	— — ? —
HBA	66. Hämoglobin Ausgangswert vor Strahlentherapie in mmol/l	— — ? —
HBM	67. Hämoglobinwert zur Therapiehalbzeit in mmol/l	— — ? —
HBE	68. Hämoglobinwert am Ende der Strahlentherapie in mmol/l	— — ? —
LEUA	69. Leukozytenkonzentration vor Strahlentherapiebeginn in Gpt/l	— — —
LEUM	70. Leukozytenkonzentration zur Therapiehalbzeit in Gpt/l	— — —
LEUE	71. Leukozytenkonzentration am Ende der Strahlentherapie in Gpt/l	— — —
THA	72. Thrombozytenkonzentration Ausgangswert in Gpt/l	— — —
THM	73. Thrombozytenkonzentration zur Therapiehalbzeit in Gpt/l	— — —
THE	74. Thrombozytenkonzentration am Ende der Strahlentherapie in Gpt/l	— — —
DERa	75. Frühnebenwirkungen an der Haut im Bestrahlungsgebiet: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe	—
MUKa	76. Auftreten einer Mukositis bei kombinierter RCT: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe	—

ERBa	77. Erbrechen während RCT: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe
ÜBAa	78. Übelkeit/ Appetitlosigkeit: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe
DIAa	79. Diarrhö während RCT: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe
VESa	80. strahlenbedingte Reizblase, Zystitis,...: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe
HFSa	81:Hand-Fußsyndrom: 0- 0. Grades 1- 1. Grades 2- 2. Grades 3- 3. Grades 4- 4. Grades 9- keine Angabe
DIAc	82. chronische Diarrhö: 1- ja 2- nein 9- keine Angabe
OBSc	83. chronische Obstipation: 1- ja 2- nein 9- keine Angabe

PROc	84. chronische Colitis/Proktitis: 1- ja 2- nein 9- keine Angabe	—
FISc	85. Fistelbildung im ehemaligen Bestrahlungsfeld: 1-rectovaginal 2- vesicovaginal 3- rectovesikal 4- andere 5- keine Fistel 9- keine Angabe	—
STEc	86. Darmstenose: 1- Dünndarm 2- Dickdarm 3- nein 9- keine Angabe	—
DERc	87. strahlenbedingte Hautschäden: 1- Fibrose 2- Hyperpigmentierung 3- nein 9- keine Angabe	—
VESc	88. chronische Probleme des Urogenitaltraktes: 1-Zystitis 2- Ureterstenose 3- Harnstauniere 4- nein 9- keine Angabe	—
LYOc	89. Lymphödem der Beine: (nicht cardiales o. renales Ödem) 1- ja 2- nein 9- keine Angabe	—
KOBc	90. Kohabitationbeschwerden: 1- ja 2- nein 9- keine Angabe	—
GOIc	91. Gonadeninsuffizienz: 1-ja 2 – nein 9- keine Angabe	—

Fragebogen zur Erfassung der Therapieergebnisse nach einer Strahlentherapie im Beckenbereich bei kolorektalen Tumoren, die im Zeitraum von 1993-1998 an der Klinik für Radiologie der FSU Jena, Abteilung Strahlentherapie, durchgeführt wurde.

Patient: _____, **geb. am:** _____, **Behandlungsjahr:** 199

Spätnebenwirkungen im ehemaligen Bestrahlungsgebiet und der näheren Umgebung

	ja	nein	wann
▪ Hautatrophie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Ulzera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Hyperpigmentierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ chronische Zystitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ chronische Diarrhö	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ chronische Obstipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ chronische Proktitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ chronische Kolitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Darmstenosen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Darmfistel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Scheidenfistel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Ureterstenose/Harnstauniere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Lymphödem der Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Gonadeninsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Kohabitationsbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Coxarthrose/Coxnekrose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Auftreten eines Lokalrezidivs: ☐ ja ☐ nein wann

Lokalisation des Rezidivs

(intra-o. extraluminal, Infiltration benachbarter Organe wie z.B. Harnblase, Uterus, Os sakrum)

Therapie des Rezidivs

▪ Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Auftreten von Fernmetastasen nach der Radiatio:

▪ Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Leber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ Gehirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
▪ andere <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Auftreten einer Erkrankung des hämatopoetischen Systems:

▪ Leukämie <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
---------------------------------	--------------------------	--------------------------	----------------------

Ist der Patient bereits verstorben? ☐ ja ☐ nein wann

Todesursache: Tumor bedingt ☐ ja ☐ nein wann

Tumorumabhängige Zweiterkrankung ☐ ja ☐ nein Welche ?

Tumorabhängige Zweiterkrankung ☐ ja ☐ nein Welche ?

unbekannt ☐ ja ☐ nein

Besondere Bemerkungen bitte auf der Rückseite dieses Blattes vermerken. Danke!

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mir bei der Durchführung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit Unterstützung gaben, bedanken.

Besonders erwähnen möchte ich:

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wendt für die Vergabe des interessanten Themas.
Frau Dr. med. Isolde Hacker, sie stand mir in zahlreichen Situationen während der Erstellung der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite.

Alle beteiligten Ärztinnen und Ärzte die gewissenhaft die Fragebögen ausfüllten.

Den Sekretärinnen **Frau Wiegand, Frau Richter und Frau Barth**, sie gaben mir Tipps bei der Erstellung der Serienbriefe und versendeten und empfangen die Post.

Schwester Katrin aus der Tumornachsorge, sie managte einen Großteil des Patientenaktentransfers aus dem Zentralarchiv.

Herrn Dipl. Ing. Marcel Scheithauer, er sorgte dafür, dass die Computersoftware immer arbeitsbereit war.

Nochmals Frau Dr. med. Isolde Hacker, **Frau Dr. med. Briska Bank, Herrn Dr. med. Erik Lopatta** sowie **Herrn Dr. med. Igor Tenner** für die Durchsicht des Manuskriptes und der konstruktiven Kritik.

Frau Antje Branstädt vom Institut für Medizinische Statistik Informatik und Dokumentation der FSU Jena für die Beratung zur Statistik.

Frau Dr. med. Sylvia Frühauf und **Herrn Sven Kralisch** für geduldiges Zuhören und praktische Tipps zur Fertigstellung der Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meinem **Ehemann Ronald** und unserem **Sohn Konstantin** für ihre Geduld, ihre Zuversicht und ihre Liebe.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt hat:

Frau Dr. med. Isolde Hacker

Frau Antje Branstädt

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar geldwertige Leistungen von mir für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Andrea Kowalski-Wiedom

Jena, im April 2004